

К 90-ЛЕТИЮ ФИЗИЧЕСКОГО ИНСТИТУТА им. П.Н. ЛЕБЕДЕВА РАН (ФИАН)

ОБЗОРЫ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ

Современное состояние и развитие ядерно-физических методов протонной терапии в ФИАН

И.Н. Завестовская, А.В. Колобов, В.А. Рябов

Обзор посвящён развитию новых перспективных технологий диагностики и лучевой терапии в онкологии с использованием комплекса протонной терапии "Прометеус" на базе протонного синхротрона ФИАН. Представлены технологии протонной радиографии и томографии, протонной терапии сканирующим "карандашным" пучком с учётом интрафракционного движения опухоли. Результаты исследований в области разработки новых бинарных технологий сенсбилизации протонной терапии с использованием адресных наночастиц проходят апробацию на отечественном комплексе протонной терапии в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, что обеспечивает внедрение разрабатываемых технологий в медицинскую практику. Оптимизация режимов достигается при поддержке математического моделирования ядерных реакций и реакций сенсбилизации в протонной терапии. Представлен проект модернизации комплекса протонной терапии "Прометеус" для облучения опухолей различной локализации.

Ключевые слова: протонная терапия, ядерно-физические методы, интрафракционное движение опухоли, протонная радиография, радиосенсбилизаторы, наночастицы, терапия опухолей

PACS numbers: 87.10.xj, 87.55.-x, 87.56.-v

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2024.04.039676>

Содержание

1. Введение (917).
 2. Комплекс протонной терапии "Прометеус" (920).
 - 2.1. Протонный синхротрон ФИАН и комплекс протонной терапии "Прометеус".
 - 2.2. Технологии протонной терапии сканирующим пучком. Учёт интрафракционного движения опухоли.
 - 2.3. Протонная радиография и томография.
 3. Бинарные технологии протонной терапии (927).
 - 3.1. Бинарная протонная терапия с использованием ядерно-физических процессов взаимодействия протонов с наночастицами бора.
 - 3.2. Бинарная протонная терапия с использованием наночастиц тяжёлых металлов.
 - 3.3. Математическое моделирование процессов, определяющих эффективность бинарных технологий протонной терапии.
 4. Перспективные технологии протонной терапии и модернизация комплекса протонной терапии "Прометеус" (936).
 5. Заключение (938).
- Список литературы (938).

И.Н. Завестовская^(а), А.В. Колобов^(б), В.А. Рябов^(в)
Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН,
Ленинский просп. 53, 119991 Москва, Российская Федерация
E-mail: ^(а) zavest@sci.lebedev.ru, ^(б) kolobov@lpi.ru,
^(в) ryabov@lebedev.ru

Статья поступила 4 марта 2024 г.,
после доработки 28 марта 2024 г.

1. Введение

Современная радиотерапия, т.е. лечение ионизирующей радиацией, в последние десятилетия пережила революционные изменения и стала одним из эффективных методов высокотехнологичной медицины в лечении социально значимых заболеваний, в том числе многих видов онкологических заболеваний [1–5]. По данным Всемирной организации здравоохранения к 2030 г. в мире ожидается рост заболеваемости раком на 70 % [6, 7]. В Российской Федерации в 2022 г. впервые выявлено 624835 случаев злокачественных новообразований, что на 7,6 % больше данных 2021 г. [8]. Радиотерапия представляет собой хорошую альтернативу хирургическому вмешательству, например, при лечении ряда опухолей головы и шеи, лёгких, шейки матки, мочевого пузыря, предстательной железы, кожи. По мировой статистике самостоятельно и/или в сочетании с другими методами онкологического лечения радиотерапия показана более 70 % пациентам.

Появилось много усовершенствованных в контексте точности видов радиотерапии, таких как гамма-нож, кибер-нож, а также различных вариантов конформной лучевой терапии. Однако в применении конвенциональных методов радиотерапии есть один недостаток. Излучение состоит из пучка фотонов и электронов, которые повреждают не только опухоль, но и здоровые ткани, расположенные перед опухолью и за ней по ходу пучка излучения. В результате происходит повреждение здоро-

вых тканей и возникают побочные эффекты. Для того чтобы снизить их влияние и избежать непоправимого повреждения здоровых тканей, приходится ограничивать мощность излучения, приложенного к опухоли [4]. Кроме того, использование гамма-излучения наряду с рентгеновским при лечении больных со злокачественными опухолями имеет существенные ограничения: максимум дозы приходится на кожу и прилегающие к ней здоровые ткани, тогда как сама опухоль в большинстве случаев локализована глубже. Чтобы уменьшить воздействие излучения на здоровые ткани, используется облучение опухоли с разных направлений и полями сложной конфигурации (IMRT/IGRT/VMAT) [2, 3]. К сожалению, и это не всегда позволяет "подвести" к опухоли требуемую терапевтическую дозу, не повредив окружающие здоровые ткани и критически важные органы [4].

Протонная терапия (ПТ), при которой для облучения больного органа используется пучок протонов, — это современный, высокотехнологичный и максимально щадящий метод лучевой терапии [1, 3]. Во всём мире ПТ признана одним из самых перспективных направлений лучевого лечения онкологических заболеваний [2, 4]. Особенность протонного излучения состоит в том, что основная энергия пучка протонов высвобождается на определённой глубине тканей организма. Глубина облучаемого слоя тканей определяется энергией протонного пучка, а участок дозового распределения в форме пика, имеющего максимум в определённой точке, называется пиком Брэгга [9]. Главное преимущество протонного излучения состоит в возможности точной локализации места облучения при пониженной радиационной нагрузке на здоровые ткани по сравнению с обычной рентгено- или гамма-лучевой терапией (рис. 1). Врач-радиолог составляет план облучения так, чтобы энергия высвобождалась именно в опухоли, повторяя её очертания с точностью до единиц миллиметра. Таким образом разрушается только глубоко расположенная опухоль, а окружающие её здоровые ткани практически не подвергаются воздействию излучения. ПТ позволяет проводить облучение опухолей, находящихся рядом с органами, облучение которых связано с высоким риском их повреждения. Детская онкология, как правило, не допускает применения конвенциональной радиотерапии, в большинстве случаев возможно только использование ПТ [10].

Глубинное распределение дозы различных видов ионизирующих излучений показывает (см. рис. 1), что максимум дозы в случае фотонов и электронов (I, II, III, IV) приходится на относительно малую глубину, в то время как протоны (или более тяжёлые ионы, например, ^{12}C) предлагают больше возможностей для формирования локализованного распределения дозы. Кроме того, доза после пика Брэгга незначительна, в то время как фотоны полностью проходят тело пациента насквозь, а общая энергия, выделяемая в теле пациента (часто называемая интегральной дозой), при ПТ обычно как минимум в три раза ниже, чем при любой форме фотонной терапии.

Адронная терапия — терапия заряженными частицами (протонами или ионами) — имеет перспективу стать ведущим в мире подходом при неинвазивном лечении различных форм рака в первые десятилетия XXI в. [11–13]. В подтверждение этого за последние десятилетия наблюдается почти экспоненциальный рост действующих и строящихся центров адронной терапии в мире,

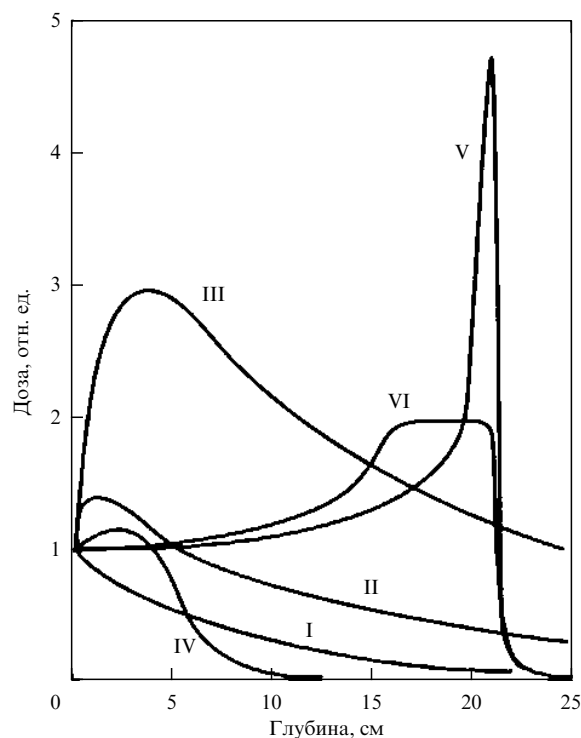


Рис. 1. Зависимость величины дозы от глубины проникновения в ткань для: I — рентгеновского излучения (200 кВ), II — излучения ^{60}Co , III — высокоэнергетичных фотонов (номинал 22 МэВ), IV — электронов (22 МэВ), V — протонов (200 МэВ), VI — модифицированный пик Брэгга.

который связан с изменением концепции лечения больных: от использования установок в исследовательских центрах к созданию специализированных медицинских центров. На начало 2024 г., по данным Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG), в мире действует 129 медицинских центров адронной терапии, из них в США — 46; в Японии — 26; в Европе — 28; в Китае — 8; в России — 4 [14]. При этом с учётом статистики по РФ в мире строится ещё 33 центра и проектируется 35. Таким образом, к 2030 г. в мире будет действовать 196 центров адронной терапии, из которых 175 относятся к центрам ПТ. Это связано с тем, что стоимость установок для терапии ионами углерода достаточно высока, и это пока сдерживает их массовое использование при терапии онкологических заболеваний [2].

В России до сравнительно недавнего времени лечение больных протонным пучком осуществлялось на базе научно-исследовательских физических институтов с помощью оборудования, предназначенного для физических экспериментов.

На медицинском пучке в Институте теоретической и экспериментальной физики им. А.И. Алиханова (ныне НИЦ "Курчатовский институт", Курчатовский комплекс теоретической и экспериментальной физики) с 1969 г. было пролечено более 4300 пациентов [15]. При пожаре в 2012 г. ускоритель ИТЭФ был остановлен [16]. Медикотехнический комплекс на базе Лаборатории ядерных технологий Объединённого института ядерных исследований в г. Дубне действует до сих пор, на нём с 1967 г. пролечено более 1300 больных [17, 18]. В настоящее время он не работает как медицинская установка, но может обслуживать не более 50 пациентов в год [3, 5]. В Петербургском институте ядерной физики им. Б.П. Констан-



Рис. 2. Фотография протонного синхротрона КПТ "Прометеус".

тинова (ПИЯФ) в Гатчине медицинская установка, созданная на базе синхроциклотрона с энергией 1 ГэВ, специализировалась на лечении небольших опухолей головы и меланомы глаза по методике "напролёт" пучка. За 40 лет своего существования с 1975 по 2015 гг. на этом пучке было пролечено более 1300 пациентов [19].

В Российской Федерации с 2015 по 2019 гг. было введено в эксплуатацию четыре специализированных медицинских протонных центра. Два из них используют комплекс протонной терапии (КПТ) "Прометеус" (рис. 2), который был создан в Физико-техническом центре ФИАН (ФТЦ ФИАН, Московская область, г. Протвино) в начале 2000-х гг. под руководством В.Е. Балакина.

КПТ "Прометеус" производится на основе самых современных научно-технических достижений и по своим техническим и эксплуатационным характеристикам является на сегодняшний день одним из лучших в мире [20]. Первый промышленный образец комплекса был запущен в г. Протвино в специальном корпусе городской больницы в 2015 г., в 2017 г. было получено регистрационное удостоверение на медицинское изделие [20]. Первый больничный образец КПТ "Прометеус" был установлен в г. Обнинске (Калужская область) в ведущем радиологическом центре страны МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиале ФГБУ "НМИЦ радиологии" МЗ РФ, в котором с 2016 г. осуществляется лечение онкобольных [21]. К настоящему времени на нём успешно пролечено более 800 пациентов [22–26]. Проведённая в НМИЦ радиологии оценка пропускной способности одного комплекса "Прометеус" показывает возможность лечения до 450 пациентов в год.

Лечение протонным пучком в РФ проводится ещё в двух центрах с использованием установок зарубежного производства. Американский протонный комплекс "Varian-ProBeam" запущен в октябре 2017 г. в Международном институте биологических систем имени Сергея Березина (МИБС) в Санкт-Петербурге [27]. Это первый в России частный протонный медицинский центр, который позволяет лечить 800 пациентов в год. Протонный комплекс на базе циклотрона C235-V3 бельгийской компании IVA с максимальной энергией пучка 235 МэВ (созданный при участии ОИЯИ, г. Дубна) запущен в сентябре 2019 г. в г. Дмитровграде (Ульяновская область) [28]. В этом центре реализуется лечение онкологических заболеваний всевозможных локализаций с пропускной способностью 1200 пациентов в год.

В рамках реализации Федеральной научно-технической программы синхротронных и нейтронных исследо-

ваний и исследовательской инфраструктуры на 2019–2027 гг. в России на стадии проектирования и строительства находятся три новых специализированных медицинских центра адронной терапии. На московской площадке НИЦ "Курчатовский институт" осуществляется проект по созданию центра протонной терапии. Ведётся разработка синхротрона для ускорения пучка протонов до энергии 70–250 МэВ. Интенсивность пучка составит 5×10^{10} протонов в секунду, а максимальный размер дозового поля составит 25×25 см. В качестве инжектора будет использован разрабатываемый импульсный протонный ускоритель с пространственно-однородной квадрупольной фокусировкой (RFQ) на энергию 5 МэВ с рабочей частотой 162,5 МГц и током 30 мА. Комплекс протонной терапии предусматривает создание двух кабин для облучения пациентов — с системой гантри и горизонтальным фиксированным пучком. Начало оказания медицинской помощи на установке запланировано на 2030 г. Проект создания комплекса ПТ для онкофтальмологии реализуется в г. Гатчине (Ленинградская область) на базе модернизации циклотрона Ц-80 НИЦ "Курчатовский институт" – ПИЯФ им. Б.П. Константинова. Энергия пучка протонов на выходе из циклотрона составит 70 МэВ, диаметр поперечного сечения — 60 мм. Расходимость пучка — не более 60 мрад, неравномерность плотности частиц по сечению пучка — не более $\pm 3\%$. Данный комплекс сможет обеспечить лечение пациентов с опухолями органов зрения, а также проводить отработку отечественных технологий ПТ злокачественных новообразований глаз и придаточного аппарата. Ввод комплекса в эксплуатацию и получение медицинской лицензии запланированы на 2024 г., начало оказания медицинской помощи — на 2025 г. Создание комплекса ионной (углеродной) лучевой терапии реализуется на базе НИЦ "Курчатовский институт" – Институт физики высоких энергий (г. Протвино). Энергия пучка ионов углерода составит 200–450 МэВ на нуклон, интенсивность — до 10^9 с⁻¹. Разрабатывается система медленного вывода пучка длительностью 1–2 с, а неоднородность пучка составит не более 2,5%. Начало оказания медицинской помощи запланировано на 2029 г.

По мнению онкологического сообщества, в России как минимум 50000 пациентов в год нуждаются в ПТ [29]. Однако действующие и строящиеся центры ПТ в РФ могут обеспечить лечение не более 3500 пациентов в год. Необходимы усовершенствование отечественных комплексов протонной терапии, обеспечение их производства на российских предприятиях и размещения в медицинских центрах для обеспечения доступности протонной терапии в РФ, а также разработка и внедрение в медицинскую практику новых методов протонной и ионной терапии для обеспечения эффективности лечения социально-значимых заболеваний. Сегодня, когда поставка медицинской техники из-за рубежа находится под угрозой и существует проблема её обслуживания и ремонта на территории Российской Федерации, производство отечественного высокотехнологичного медицинского оборудования становится критически важным вопросом для страны. Поэтому разработка и внедрение новых технологий ПТ, дающих толчок к дальнейшему тиражированию комплексов адронной терапии, в том числе КПТ "Прометеус", являются важным шагом на пути к импортозамещению в области оказания высокотехнологичной медицинской помощи.

2. Комплекс протонной терапии "Прометеус"

2.1. Протонный синхротрон ФИАН и комплекс протонной терапии "Прометеус"

КПТ "Прометеус" является уникальной отечественной разработкой, его основой служит компактный (внешний диаметр 5 м, масса 15 т) протонный синхротрон с низким энергопотреблением (до 100 кВт) (см. рис. 2) [30]. Изготовителем комплекса "Прометеус" является российская компания АО "Протом", которая была основана в 2001 г. для серийного производства протонных ускорителей на основе научных разработок ФИАН. Высокий рабочий цикл установки достигается за счёт быстрого ускорения до максимальной энергии с циклом извлечения до нескольких секунд. Интенсивность пучка протонов составляет в среднем 10^9 за один цикл полного вывода пучка, энергия терапевтического пучка может варьироваться в интервале от 30 до 280 МэВ. Диаметр пучка в месте расположения опухоли составляет несколько миллиметров.

КПТ "Прометеус" значительно дешевле западных аналогов (фирмы Varian и IBA) как в производстве, так и в обслуживании, экономичен и требует минимальных эксплуатационных расходов и количества персонала. Всё это, при соизмеримой с конкурентами производительности, даёт большие преимущества на мировом рынке. В настоящее время протонные синхротроны российского производства АО "Протом" введены и вводятся в эксплуатацию для лечения пациентов в зарубежных центрах Европы, Израиля, Китая, США и Австралии. В США два протонных синхротрона с американской медицинской частью были поставлены в клинику McLaren (г. Флинт, штат Мичиган) и в клинику Massachusetts General Hospital (г. Бостон, штат Массачусетс). Суммарно в США на них пролечено уже несколько сотен человек. В Израиле запущена установка, на которой проводится лечение в положении сидя.

КПТ "Прометеус" создан российскими учёными для максимально точного, дозированного поражения протонами злокачественных новообразований, локализованных внутри здоровой ткани с её минимальным повреждением. Использование комплекса для задач ПТ позволяет поднять уровень локального контроля при лечении больных со злокачественными новообразованиями, снизить частоту и тяжесть постлучевых осложнений, проводить облучение опухолей, расположенных вплотную к критическим органам и структурам.

Преимущества КПТ "Прометеус" состоят не только в его компактности, но и в возможности проведения трёхмерного конформного облучения опухоли методом активного модулирования пика Брэгга, в наличии оригинальной системы вертикального позиционирования и фиксации пациента, позволяющей проводить облучение под углом в диапазоне $0^\circ - 360^\circ$, а также единой автоматизированной системы проведения облучения. Время облучения опухолей наиболее распространённых объёмов составляет около 10 мин. Для контроля положения пациента перед сеансом лучевой терапии применяется съёмка серии рентгеновских проекций с разных направлений с последующей корректировкой положения пациента в положении сидя. За счёт этого достигается точность порядка 0,3 мм. Возможное отклонение от требуемой позиции наглядно визуализируется, а затем

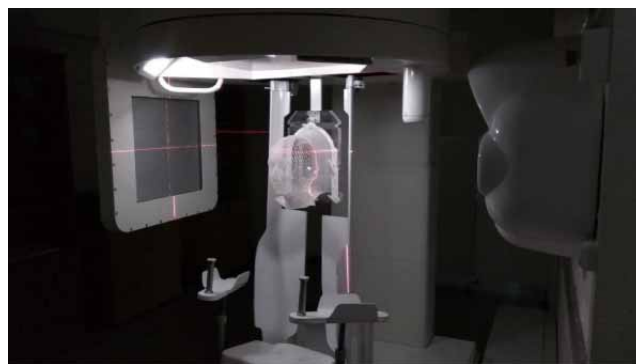


Рис. 3. Процедурная комплекса: кресло для облучения пациента в положении сидя.

корректируется при помощи встроенного в установку компьютерного томографа.

На сегодняшний день основным режимом облучения на КПТ "Прометеус" является облучение в положении сидя. Преимущества такого режима состоят в простоте фиксации пациента и возможности использования фиксированного пучка. При проведении сеанса облучения горизонтальным сканирующим протонным пучком пациент располагается в специализированном кресле (рис. 3), которое может перемещаться вокруг своей оси, что позволяет применить уникальный подход — облучение опухоли за сеанс с 1 до 36 направлений в зависимости от плана облучения. Перед началом сеанса облучения медицинский персонал проводит иммобилизацию (фиксацию положения) пациента и покидает помещение, в котором происходит облучение. Во время облучения контакт между радиологом и пациентом осуществляется через видео- и аудиосвязь. После завершения облучения медицинский персонал освобождает пациента от фиксирующих приспособлений и направляет его во вспомогательные помещения.

Различными авторами было показано, что использование фиксированного вывода протонного пучка совместно с системой иммобилизации в положении сидя является перспективной технологией [31–36]. В данном положении смещение внутренних органов происходит в меньшей степени, что позволяет уменьшать область облучения, тем самым снижая нагрузку на здоровые ткани [34]. Клиницистами МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиала "НМИЦ радиологии" МЗ РФ — накоплен восьмилетний опыт использования данной методики при облучении новообразований, локализованных в голове и шее: опухоли головного мозга, опухоли в области основания черепа, опухоли гипофиза, меланомы глаза [22–26]. Ориентированность на применение современных автоматизированных и роботизированных средств иммобилизации и позиционирования пациента позволили отказаться от использования громоздких и дорогих магнитных систем позиционирования протонного пучка типа гантри. Кроме того, в марте 2017 г. медицинский КПТ "Прометеус" (г. Обнинск) был лицензирован для облучения всего тела человека в положении лёжа. В настоящее время проходят медицинские исследования по возможности использования спроектированного АО "Протом" специализированного стола, обеспечивающего положение пациента лёжа, который позволит проводить облучение опухолей всех возможных органов и локализаций.



Рис. 4. Фотография сборочного цеха АО "Протом" (г. Протвино).

По словам создателя КПТ "Прометеус" В.Е. Баланина: "Мы можем воздействовать на опухоли любой сложности, массы и генеза и уничтожать её. В онкологии нередко так: вроде бы подавил опухоль, но она снова растёт. Наш луч настолько тонкий, что позволяет облучать опухоль радикально, даже если она граничит с чувствительными зонами. Надо только "сказать" это компьютеру, который планирует облучение, и дать участку дозу, чтобы уничтожить опухоль". Компания АО "Протом" имеет возможность производить не менее трёх комплексов "Прометеус" в год. На рисунке 4 показан сборочный цех, в котором осуществляется монтаж протонных синхротронов.

2.2. Технологии протонной терапии сканирующим пучком. Учёт интрафракционного движения опухоли

Протонный пучок на выходе из ускорителя обычно представляет собой узкий (до 7–8 мм) моноэнергетический пучок гауссовой формы. Без последующей модификации такой пучок является непригодным для клинического применения из-за неравномерного энергетического распределения. Формирование терапевтического пучка протонов осуществляется двумя методами: методом пассивного рассеяния и методом карандашного пучка.

Метод пассивного рассеяния обычно применяется для лечения офтальмологических заболеваний [37]. Исходящий из ускорителя узкий пучок протонов модулируется (расширяется) с помощью рассеивающей системы, основная задача которой состоит в создании области относительно равномерного плато в поперечном сечении. Обычно для этих целей применяются тонкие (десятки микрометров) фольги из тантала. Затем пучок проходит

через гребенчатый фильтр, позволяющий создать плато поглощённой дозы заданной протяжённости, т.е. модифицированный пик Брэгга (англ. SOBП — Spread-Out Bragg Peak). В случае необходимости уменьшения энергии и пробегов протонов пучок направляется на поглотитель (деградер). При использовании быстровращающегося поглотителя с отдельными шагами его толщины для уменьшения энергии модифицированный пик Брэгга может быть получен за время одного оборота. Ширина ступени поглотителя отвечает за плотность энергии пучка и, следовательно, высоту каждого пика Брэгга. Такие вращающиеся поглотители ("колеса модулятора дальности") действуют как пропеллер с лопастями, через которые проходит пучок, причём самая тонкая лопасть обеспечивает самый большой диапазон дальности действия. Конформность облучения, т.е. соответствие дозного распределения форме патологического объёма целевой области облучения, в плоскости, перпендикулярной оси пучка, обеспечивается с помощью коллиматора. Регулировка дистального распределения дозы с учётом гетерогенности тела пациента, неравномерности поверхности и необходимости сохранения здоровых тканей осуществляется с помощью компенсатора. Стоит отметить, что в случае фотонной терапии это возможно только при задании нескольких направлений облучения [4].

Однако метод пассивного рассеяния имеет свои ограничения с точки зрения формирования дозы. Например, распределение не может быть конформным проксимальной поверхности мишени. Более того, система рассеяния и коллимации обычно обеспечивает эффективность пучка порядка 3–15%. Поэтому наблюдается тенденция перехода стратегий планирования и доставки протонов на технологию ПТ сканирующим карандашным пучком.

Технология ПТ сканирующим пучком позволяет осуществлять формирование распределения дозы путём магнитного сканирования узких карандашных пучков гауссовой формы и, таким образом, отдельных кривых Брэгга — "бимлетов". Отдельные пучки протонов шириной (сигма) в несколько мм (обычно около 2–10 мм в зависимости от энергии пучка и системы доставки) послойно сканируют опухоль с помощью изменяющегося магнитного поля в направлениях x и y (рис. 5). Поскольку опухоль можно просканировать узкими карандашными пучками, нет необходимости в системе рассеяния для латерального расширения поля, как в случае метода пассивного рассеяния. Это приводит к более острому пику Брэгга при использовании сканирующего пучка, чем при пассивно рассеянном пучке. При этом эффективность сканирующей системы доставки близка к 100%.

Глубина сканирования регулируется изменением энергии пучка подобно методу пассивного рассеяния. Однако энергия отдельного пучка для каждого набора карандашных пучков контролируется отдельно, а не с помощью модулятора. Энергия пучка протонов обычно регулируется за пределами процедурного кабинета. Время, необходимое для изменения энергии, зависит от ускорителя и системы доставки и является важным клиническим параметром, поскольку оно определяет продолжительность лечения, а также однородность дозы из-за возможного произвольного движения пациента. Для очень низких энергий протонов или для точной настройки энергии в лечебную головку могут быть также встроены поглотители или апертуры, используемые для улучшения боковой полутени поля. Сканирование каран-

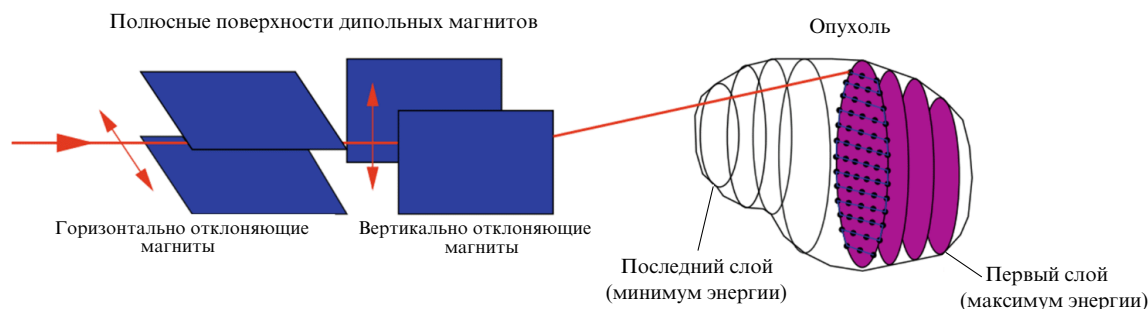


Рис. 5. Схема формирования протонного пучка в технологии сканирования "карандашным" пучком.

дашным пучком подразумевает облучение опухоли в изоэнергетических слоях с шагом энергии, зависящим от установки и плана лечения, а также с расстоянием между слоями сканирования.

Технология сканирования узким карандашным пучком реализована на КПП "Прометеус". При энергии пучка 150 МэВ (одно из наиболее часто используемых для терапии значений энергии) размер пучка протонов в ортогональной плоскости составляет не более 3 мм.

Одним из основных направлений развития технологии ПТ сканирующим пучком является лечение движущихся опухолей [40]. Интрафракционное движение опухоли и окружающих её органов и тканей — это движение непосредственно в процессе сеанса облучения. Движение индуцируется в наибольшей степени дыханием пациента, его амплитуда составляет от единиц до десятков миллиметров и зависит от органа, а характерный период составляет несколько секунд [38]. Интрафракционное движение приводит к искажению дозовых распределений, появлению областей переоблучения и недооблучения и нарушению конформности, что существенно снижает эффективность ПТ [39]. Данная проблема уже решена в фотонной лучевой терапии [40], однако прямой перенос методов снижения и компенсации влияния интрафракционного движения в ПТ затруднителен и требует пересмотра существующих подходов и методов, проведения дополнительных исследований и разработки новых подходов [38–40]. Затруднения вызваны, прежде всего, существенным отличием процесса взаимодействия сканирующего терапевтического пучка протонов с органами и тканями пациента. Искажения дозового распределения, формируемого при облучении целевого объёма в режиме активного сканирования, вызваны не только поступательным смещением, как в случае фотонной терапии, но и изменением плотности на пути пучка и рассинхронизацией между движением целевого объёма и движением пучка. Кроме того, движение опухоли, как правило, является суперпозицией поступательного, вращательного движения и деформации, что также оказывает влияние на процесс облучения сканирующим пучком протонов. Решение проблемы учёта интрафракционного движения опухолей в ПТ сканирующим пучком позволит расширить область её применения на локализации грудной клетки и брюшной полости: рак лёгких [41, 42], рак молочной железы [43], рак предстательной железы [44], рак печени [45] и др.

Наибольший вклад в исследование влияния интрафракционного движения в адронной терапии, разработку и внедрение методов компенсации движения в клиническую практику осуществлён научными коллективами

GSI Helmholtz Centre for Heavy Ion Research (Дармштадт, Германия) и Proton Beam Therapy Center, Hokkaido University (Япония). В GSI экспериментально исследовалось влияние движения на дозовое распределение [39, 40], разработан подход 4D-планирования лечения [46] и созданы технологии гейтинга и трекинга для терапии ионами углерода [47–49]. В Hokkaido University проводятся исследования в области протонной терапии подвижных опухолей в режиме гейтинга с контролем движения с помощью рентгеноконтрастных маркеров и рентгеновской системы (Real-time-image Gated Proton Therapy) [50, 51]. Следует отметить, что существующие технологии и методы лечения, учитывающие движение опухоли, носят экспериментальный характер [39, 40].

Решение проблемы интрафракционного движения в ПТ требует тесного сотрудничества различных специалистов: врачей-радиологов, медицинских физиков и инженеров. ФИАН имеет многолетний опыт работы на протонном синхротроне, специализированном для ПТ, в проведении дозиметрических и радиобиологических исследований, а также в разработке систем планирования протонной терапии для клинической практики.

Проведён комплекс работ на КПП "Прометеус" по усовершенствованию технологий ПТ сканирующим "карандашным" пучком, а также дозиметрические исследования оптимального метода сканирования и влияния рентгеноконтрастных маркеров на дозовое распределение. На разработанном для решения задач ПТ и оптимизированном под параметры КПП "Прометеус" водном динамическом фантоме проведены эксперименты по моделированию интрафракционного движения мишени в различных режимах. Разработан высокоскоростной оптический датчик дыхания, позволяющий регистрировать в реальном времени дыхание пациента без непосредственного контакта с ним и без установки на грудь пациента дополнительных маркеров. В настоящее время разрабатывается оборудование для реализации ещё одного перспективного метода контроля дыхания пациента на основе биоимпедансного анализа, апробированного и рекомендованного к использованию в лучевой терапии [52].

В работе [53] исследовано влияние интрафракционного движения на дозовые распределения в мишени при ПТ сканирующим пучком на КПП "Прометеус". Исследование проводили путём качественного анализа структуры и формы дозовых распределений, а также количественного анализа средней дозы и однородности дозы в пределах области интереса (целевой области облучения) при различных параметрах движения и циклах работы ускорителя. Было установлено, что интрафракционное

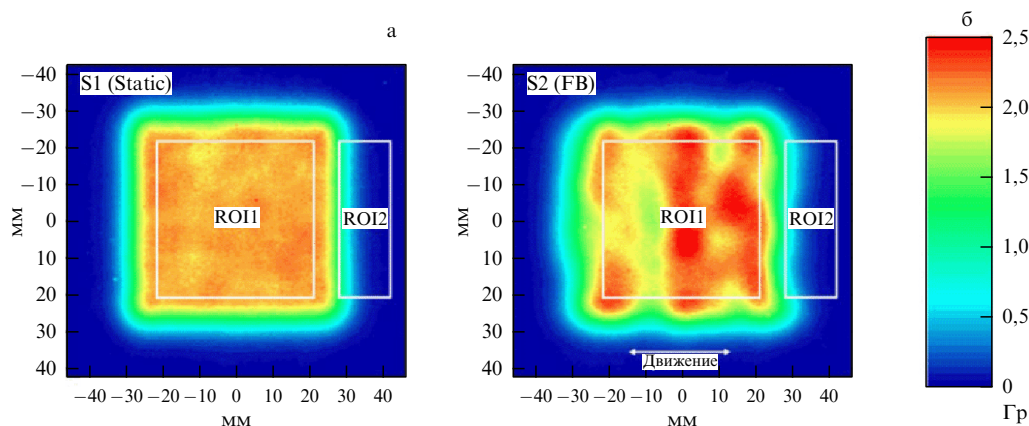


Рис. 6. Графические изображения поперечных дозовых распределений в неподвижной (S1, рис. а) и подвижной (S2, рис. б) в режиме свободного дыхания (FB) мишенях. ROI1 — область интереса размером 42×42 мм, эквивалент контура клинического целевого объема (CTV); ROI2 — область интереса размером 42×14 мм, соответствует ближайшему органу риска [53].

движение приводит к существенному искажению формы и структуры дозового поля. Искажения выражены в появлении "горячих" и "холодных" точек — областей переоблучения и недооблучения соответственно, и размывании дозового поля вдоль траектории движения (рис. 6). Данные эффекты отражаются в снижении средней дозы в области интереса на 16% и однородности дозы с 96,7% до 75,5% по мере увеличения амплитуды движения от 0 до 10 мм. Уровень искажений при этом слабо зависит от временных параметров движения и цикла работы ускорителя.

Таким образом, было показано, что наблюдаемые эффекты искажения дозового поля приводят к снижению эффективности ПТ при лечении движущихся опухолей. Развитие и применение таких методов компенсации движения, как многократное сканирование (ресканнинг), лечение на задержке дыхания после глубокого вдоха, метод гейтинга, а также комбинаций этих методов, являются важными задачами для клинической практики.

Ресканнинг является специфическим методом, который используется только в терапии сканирующими пучками. Он заключается в многократном повторном облучении объема опухоли, что приводит к статистическому усреднению дозы. Интенсивность пучка при таком облучении во время одного сканирования равна общей интенсивности, деленной на заданное количество повторений N . Предписанная доза будет доставлена в целевой объем тогда, когда будет выполнено заданное количество повторных сканирований N .

Лечение на задержке дыхания после глубокого вдоха (DIBH) — одна из наиболее распространенных и эффективных методик активной компенсации движения. Данный метод заключается в доставке пучка в моменты времени, когда пациент задерживает дыхание, благодаря чему опухоль попадает в приблизительно одно и то же положение и остаётся практически неподвижной. Эта методика активно используется при левостороннем раке молочной железы, поскольку позволяет минимизировать дозу на сердце за счёт максимального увеличения расстояния между сердцем и молочной железой как при фотонной, так и при протонной терапии.

Гейтинг, в отличие от метода облучения на задержке дыхания, заключается в облучении движущейся мишени на свободном дыхании, причём доставка пучка производится только в определённой заранее заданной фазе дви-

жения. Фаза выбирается таким образом, чтобы в каждом цикле движения опухоль в этой фазе находилась в одном и том же наиболее стабильном положении. Окно гейтинга выбирается, с одной стороны, как можно более широким, чтобы минимизировать время лечения. С другой стороны, ширина должна быть такой, чтобы минимизировать остаточное движение в пределах окна гейтинга.

На КПТ "Прометеус" была разработана технология по планированию ПТ в режиме многократного сканирования. Технология внедрена в МРНЦ им. А.Ф. Цыба и широко используется для проведения *in silico* исследований на водозэквивалентных и антропоморфных фантомах, а также моделях биологических объектов. Исследуются особенности поведения ожидаемых характеристик выгрузки пучка и границ допустимых неопределённостей итогового распределения поглощённых доз. После приведения характеристик аппаратно-программного обеспечения управления синхротроном в соответствии с требованиями, описанными в технологической инструкции, технология может быть полноценно внедрена в рутинную клиническую практику ПТ пациентов с подвижными мишенями в рамках ограничений, представленных в технологической инструкции. Ожидаемые эффекты от внедрения заключаются в существенном повышении однородности покрытия подвижных мишеней, сокращении неопределённостей поглощённых доз как в мишени, так и в областях интереса (например, критических органах). Среди несущественных недостатков можно выделить увеличение продолжительности сеанса, однако инновационные методы, реализованные в рамках технологии, позволяют достичь увеличения времени сеанса не более +20% от традиционного сеанса, нежели классические схемы, применяемые в мире для подобных решений, дающие увеличение времени сеанса до 150%.

Кроме того, разработан модуль программы планирования для создания медицинским физиком файла плана облучения подвижных мишеней методом многократного сканирования с заданными параметрами. Данный модуль был интегрирован в программу планирования "Protom Planner", он позволяет формировать однородное поле в мишени при облучении подвижных объектов на КПТ "Прометеус". Были разработаны две методики многократного сканирования для применения

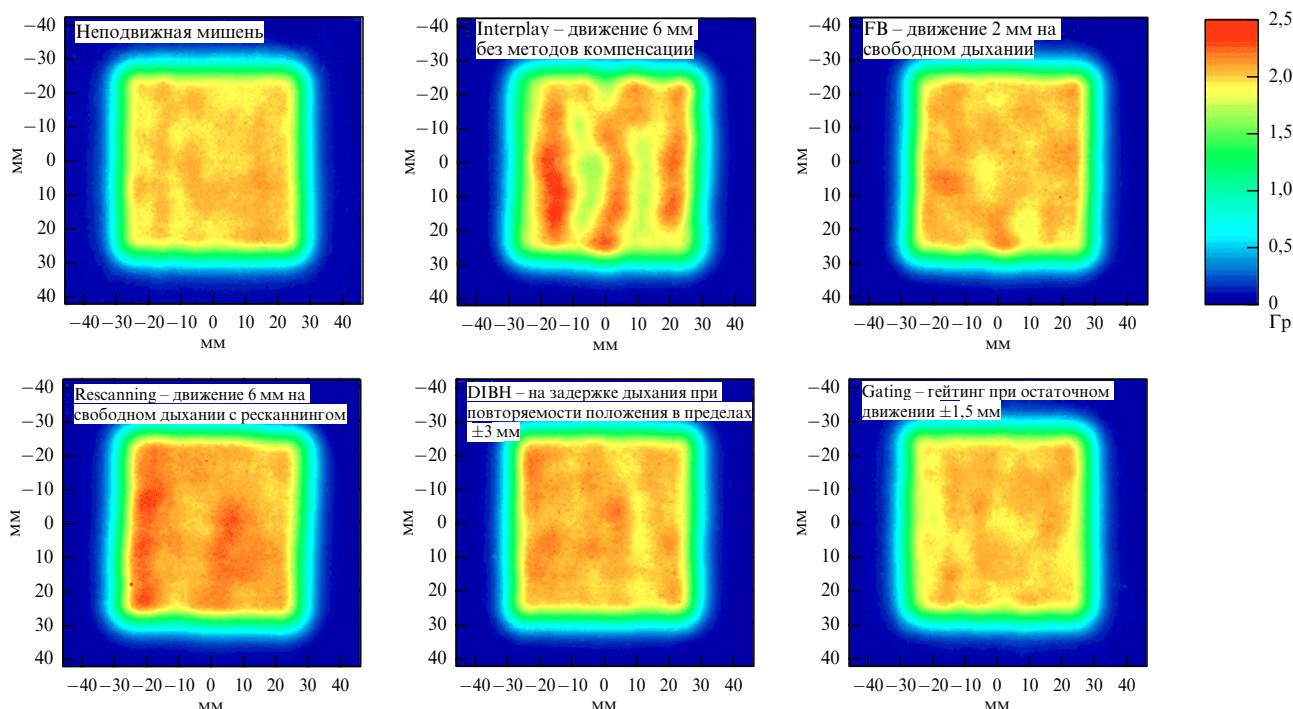


Рис. 7. Дозовые распределения в неподвижной и движущейся мишенях при различных режимах облучения.

на различных мишенях облучения: фиксированная, которая многократно повторяет равномерное облучение всего объёма мишени, и адаптивная, повторяющая облучение тех зон, которые в наибольшей степени влияют на равномерность дозового распределения.

Проведено сравнение эффективности применения методов ресканинга, DIBH и гейтинга на КППТ "Прометеус" (рис. 7). Показано, что при амплитуде движения менее 2 мм можно производить облучение на свободном дыхании без применения каких-либо методов компенсации движения. При амплитуде движения от 2 до 6 мм рекомендуется применение технологии многократного сканирования, но требуется оптимизация, чтобы минимизировать время облучения. При амплитуде движения более 6 мм рекомендуется применение метода DIBH или гейтинга, но требуется измерение повторяемости положения опухоли (для DIBH) или подбор оптимальной ширины окна (для гейтинга). Показано, что гейтинг является наиболее эффективным методом для установки КППТ "Прометеус" с точки зрения оптимизации распределения поглощённой дозы и времени облучения.

Новый режим работы протонного синхротрона КППТ "Прометеус" в режиме гейтинга представлен на временной диаграмме на рис. 8. Его главное преимущество заключается в том, что помимо разрешения на вывод пучка производится управление и его инжекцией в кольцо (фиолетовая кривая). При достаточно регулярном цикле движения опухоли возможно предсказать момент, в который необходимо произвести инжекцию, чтобы к предполагаемому моменту разрешения на вывод пучок был уже ускорен и готов к выводу. Новый подход позволяет выводить пучок сразу после его ускорения, причём при каждом импульсе разрешения пучок будет выводиться гарантированно на протяжении длительности всего импульса разрешения на вывод. Кроме того, магнитная система большую часть времени находится в режиме

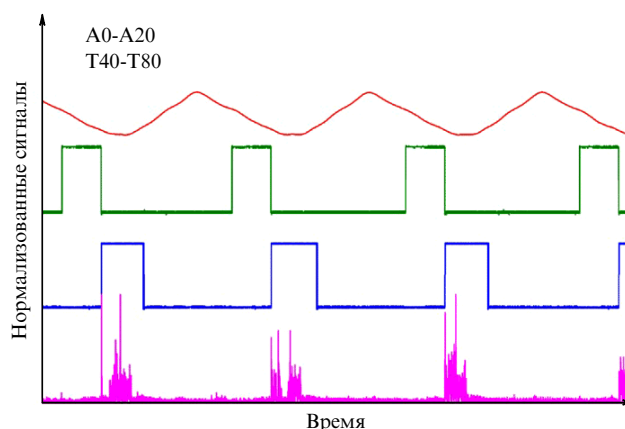


Рис. 8. Временная диаграмма доставки пучка в режиме гейтинга при использовании разработанного алгоритма синхронизации. На диаграмме показаны четыре сигнала: сигнал движения мишени (красная кривая), сигнал инжекции пучка (зелёная кривая), сигнал разрешения на вывод пучка (синяя кривая) и сигнал облучения (пурпурная кривая).

ожидания, удерживая поле инжекции, что исключает перегрев системы.

Дальнейшие работы будут направлены на разработку новой системы верификации положения объекта на основе рентгеновского источника высокой мощности и детектирующего экрана, закреплённых на роботеманипуляторе, а также на интеграцию разработанных технологий учёта интрафракционного дыхания пациента в систему управления протонным пучком на КППТ "Прометеус".

2.3. Протонная радиография и томография

История протонной радиографии началась в 1960-е гг. Исследования были направлены в первую очередь на получение радиографических снимков с лучшим разре-

шением по плотности и одновременно меньшей получаемой дозой во время сканирования по сравнению с рентгеновской радиографией. Лишь через два десятилетия протонная радиография и томография стали рассматриваться как способы прямого определения тормозных способностей среды для протонов, что является основой программного дозового планирования для ПТ. Это было связано с появлением первых программных комплексов для расчёта дозового планирования в фотонной лучевой терапии, а затем и в ПТ.

На базе протонного синхротрона ФИАН ведётся разработка метода протонной радиографии и томографии. Максимально достижимая на нём энергия в 330 МэВ была запланирована разработчиками специально, так как позволяет получать протонные радиографические изображения любой локализации новообразования в теле человека без каких-либо ограничений, например, для новообразований в тазовой области. Следует отметить, что все существующие сегодня в мире медицинские протонные ускорители используют энергии до 230–250 МэВ. Такие значения эквивалентны длине свободного пробега протонного пучка в свине примерно 30 см и не могут быть использованы для протонной радиографии или томографии.

Для протонов прямым методом восстановления тормозных способностей среды является протонная визуализация, включающая в себя протонную радиографию (один снимок с одного направления) и томографию (множество снимков с дальнейшим восстановлением трёхмерной модели изучаемого объекта). Такие методы подразумевают применение того же источника излучения, что используется для терапии. Протонная радиография является двумерным расширением метода протонного зонда, однако в отличие от этого метода в протонной радиографии координата входа и выхода из облучаемого объекта каждого протона фиксируется [54]. Такой метод позволяет обеспечить определение положения остановки протонов в тканях с высокой точностью. Это можно сделать для каждого конкретного пациента непосредственно перед сеансом ПТ, тем самым значительно повышая точность ПТ и практически убирая неопределённость длин пробега протонов, которые на сегодняшний день закладываются во все современные системы планирования терапии. Кроме того, протонная радиография лишена недостатков рентгеновского подхода при визуализации объектов, содержащих металлические вставки, какими могут являться многие импланты, и является по сути единственным методом, позволяющим получить изображения таких объектов без артефактов.

На рубеже 1970–1980-х гг. в Лос-Аламосском центре физики мезонов была проведена первая серия экспериментов с протонной визуализацией, направленная на преодоление разрыва между экспериментами в физической лаборатории и клинической практикой. Первая экспериментальная система состояла из сверхчистого германиевого детектора (HPGe) и многопроволочной пропорциональной камеры для измерения остаточной энергии и положения выхода каждого протона соответственно. В более поздней вариации этой же системы был добавлен детектор, состоящий из набора пластиковых сцинтилляторов, предназначенных для измерения остаточной энергии протонного пучка. В опубликованных работах [55, 56] оценивалась минимальная доза и максимально возможная скорость счёта [57]. В последнем экс-

перименте из этой серии осуществлялось сканирование образцов биоткани человека, чтобы продемонстрировать возможность использования протонной визуализации для клинической практики [58]. Одним из важных выводов этих ранних экспериментальных работ было то, что для получения лучшего пространственного разрешения необходимо знать координаты протонного пучка на входе и выходе из облучаемого объекта.

В мире существуют три исследовательские группы, занимающиеся решением задач в области протонной радиографии и томографии: две зарубежные группы и российский коллектив ФИАН.

Одна из зарубежных групп включает в себя учёных университета Линкольна в Великобритании, а также сотрудников частной компании ProtonVDA совместно с рядом исследовательских институтов США. Компания ProtonVDA [59] разработала высокоэффективную и недорогую систему протонной томографии, основанную на активно развивающейся технологии быстрых сцинтилляторов. Одним из главных преимуществ данной установки является более низкая, по сравнению с подобными рентгеновскими системами визуализации, эквивалентная доза, получаемая пациентом. Эта особенность объясняется точной реконструкцией треков отдельных протонов, проходящих через тело пациента, а также использованием специального режима работы ускорителя со сверхнизкой интенсивностью выводимого пучка в течение всего времени сканирования.

Существует также проект PRaVDA (Proton Radiotherapy Verification and Dosimetry Applications) [60], которым занимается коллаборация из университетов Великобритании, а эксперименты проводятся на протонном циклотроне в ЮАР. Данный проект активно использует детекторную технологию, применяемую в экспериментах по восстановлению треков частиц высоких энергий, таких как NA62 в CERN (Швейцария). В разработке PRaVDA используются кремниевые трековые детекторы с высокой радиационной стойкостью, обеспечивающие быстрые и точные измерения траекторий протонов при их прохождении через облучаемый объект. Набор трековых детекторов в комбинации с калориметром для измерения остаточной энергии протонов позволяет получить информацию об угловом отклонении и потерях энергии для каждого протона. Однако на сегодняшний день ни один из этих детекторов не применяется в клинической практике.

Одной из ключевых причин является необходимость работы со сверхнизкой интенсивностью протонного пучка и энергиями, достаточными для полного прохождения пучка сквозь тело пациента. Основными протонными ускорителями, используемыми для радиотерапии, служат протонные циклотроны и синхроциклотроны [61], для которых характерны фиксированные значения интенсивности и энергии выведенного пучка. Данные параметры закладываются на стадии проектирования ускорителя в соответствии с его будущим применением. Так, для ПТ максимальная энергия находится в диапазоне 230–250 МэВ, а минимальная интенсивность от 10^9 протонов в секунду. В то же время для протонной радиографии и томографии нужны энергии от 250 до 330 МэВ, а интенсивности пучка до 10^6 протонов в секунду.

Система, предназначенная для получения томографических изображений с использованием тяжёлых заряжен-

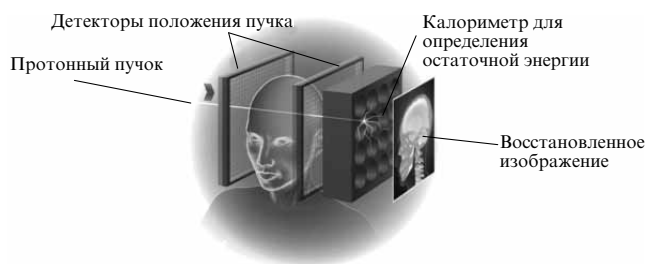


Рис. 9. Расположение основных элементов системы протонной визуализации облучаемого объекта.

ных частиц, должна состоять из детектирующих установок, способных однозначно или с хорошей степенью достоверности определять положение протонного или ионного пучка до и после прохождения объекта изучения, а также калориметра, определяющего остаточную энергию пучка после облучения объекта. Система также включает в себя программные реализации методик реконструкции изображения, т.е. двумерные или трёхмерные карты тормозных способностей среды для заряженных частиц. Общий принцип работы системы протонной визуализации показан на рис. 9.

В работе [62] описывается система протонной визуализации, содержащая две плоскости детекторов положения пучка, расположенных перед изучаемым объектом и после него. Чувствительная площадь детекторов составляет $38,4 \times 38,4$ см. Каждая плоскость состоит из двух слоёв тонких сцинтилляционных цилиндрических стержней, слои смещены на одну половину, пространственное разрешение данной решётки составляет 1 мм. Каждый стержень соединяется гибкими светопроводящими кабелями с массивом твердотельных кремниевых фотозлектронных умножителей (ФЭУ) размером 6×6 мм. Всего используется 128 ФЭУ. Из-за смещения слоёв в детектирующих плоскостях удаётся определять положение пучка с точностью 0,5 мм. Принимая во внимание данные со сканирующей магнитов ускорителя, можно рассчитать угол влёта протонов в облучаемый объект.

Кроме описанной выше системы, основанной на сцинтилляционных чувствительных элементах в качестве модулей определения положения протонного пучка, существуют и другие подходы к детектированию положения до и после облучаемого объекта. Так, например, система протонной радиографии с альтернативной конструкцией разрабатывалась в рамках итальянского проекта TERA [63]. Система детекторов положения пучка TERA использует газовые электронные умножители (ГЭУ) площадью 10×10 см для достижения желаемого субмиллиметрового пространственного разрешения. В данных ГЭУ применяется проводящая каптоновая плёнка, покрытая медью с обеих сторон. При подаче на медные фольги напряжения 100–450 В в активных отверстиях плёнок, полученных методом кислотного травления, создаётся электрическое поле. Несмотря на то, что медная и каптоновая фольги достаточно тонкие, высокий атомный номер меди и большое количество необходимой фольги (в рассматриваемой системе используется три ГЭУ подряд) будут приводить к существенному многократному кулоновскому рассеянию, что уменьшает потенциальную точность данной системы.

Детектор остаточной энергии протонов, описанный в [62], представляет собой компактный сцинтилляцион-

ный блок размером 40×40 см и толщиной 13 см. Данный сцинтилляционный блок имеет чувствительную толщину 10 см, что позволяет использовать несколько энергий при сканировании областей интереса. Шестнадцать вакуумных ФЭУ диаметром 76 мм (Hamamatsu, модель R6091) распределены по сетке четыре на четыре. Данная сетка крепится к обратной части сцинтилляционного блока. При этом стороны сцинтиллятора, не закрытые ФЭУ, окрашиваются в чёрный цвет для поглощения фотонов.

В другом варианте детектора, описанном в [64], за основу был выбран сцинтилляционный материал на основе полистирола UPS-923A, который обеспечивает высокую светоотдачу, низкое светопоглощение и долговременную стабильность. Толщина каждой части детектора равнялась 51 мм, всего использовалось пять частей. Чувствительная площадь равнялась 9×36 см. Оригинальной идеей было использование сцинтилляционных пластин, скошенных под углом 35° для формирования встроенной светопроводящей плоскости. Все стороны сцинтиллятора были оптически отполированы, а ФЭУ были приклеены к сцинтилляторам оптической эпоксидной смолой, каждая сборка сцинтиллятор–ФЭУ была покрыта отражающим материалом.

Для КПП "Прометеус" были разработаны режим медленного многооборотного вывода протонного пучка сверхнизкой интенсивности из протонного синхротрона, система калибровок и верификаций и встраиваемый модуль контроля вывода, а также детектор однопротонных событий для реализации эффективного детектирования однопротонных событий при радиографическом облучении. Система интегрирована с КПП "Прометеус" [65–69].

Для реализации протонной томографии необходимо дальнейшее продвижение работ в область обеспечения детектирования энергии протонного пучка, получения изображения и его анализа. Все эти задачи должны быть оптимизированы под конкретные параметры работы КПП "Прометеус". Поскольку требуется увеличение чувствительности блока контроля вывода пучка при работе с радиографическим пучком сверхнизкой интенсивности, была предложена схема модернизации ускорительного комплекса, содержащая соответствующий новый модуль одновременно с доработанной версией программы автоматизированного управления протонного синхротрона, включающей в себя настройки вывода пучка для протонной визуализации (рис. 10).

Предложенная схема основана на текущей программной архитектуре системы управления комплексом и не вызовет больших трудностей при её внедрении. Переключение между режимами вывода протонного пучка из синхротрона для терапии и визуализации будет реализовано в виде отдельного программного модуля. Созданная таблица настроек ускорителя будет загружаться в программу автоматизированного управления ускорительным комплексом и по отработанным протоколам отправляться на сервер управления ускорительным комплексом, который будет сравнивать данные, полученные со встроенного аналого-цифрового преобразователя (АЦП), канал которого будет выделен под дополнительный модуль контроля пучка (можно использовать канал системы дозового контроля, поскольку независимая проверка отпускаемой дозы в режиме визуализации не требуется). Для дополнительного модуля конт-

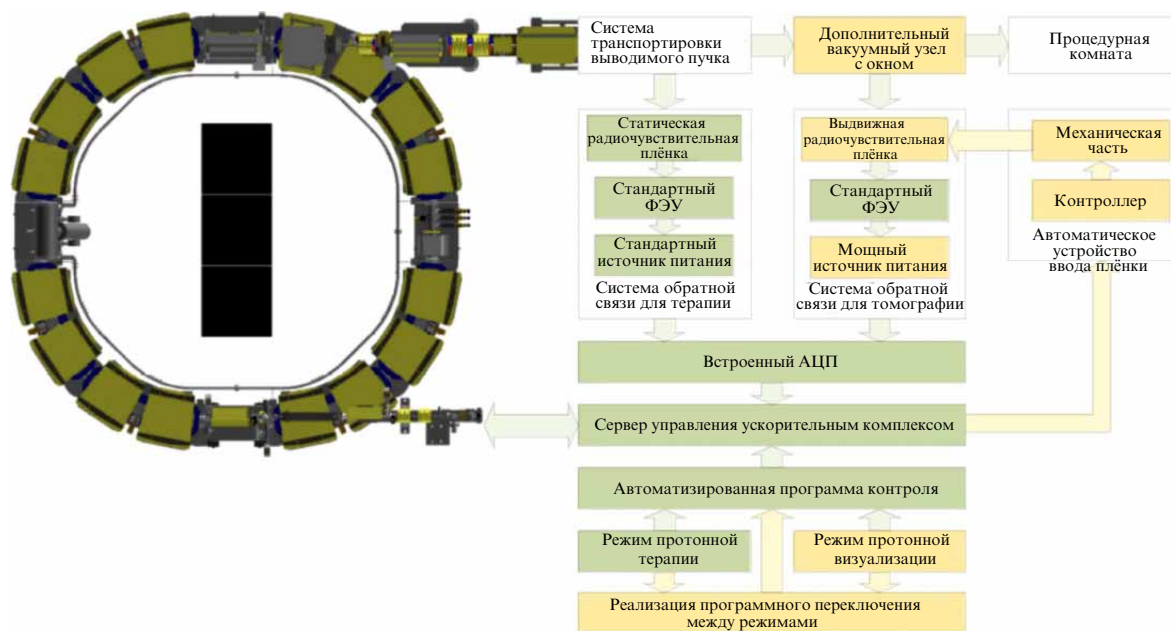


Рис. 10. Схема модернизации протонного синхротрона ФИАН для работы с режимом вывода пучка для протонной визуализации.

роля пучка планируется использовать отличные от стандартных тонкие сцинтилляционные плёнки и более мощные источники питания ФЭУ, при этом ФЭУ будет использоваться стандартный, а именно Hamamatsu R6094.

Точность терапевтических процедур в значительной степени зависит от предварительной диагностики. На сегодняшний день для онкологических пациентов, направленных на ПТ, является обязательным прохождение рентгеновской компьютерной томографии перед планированием процедур облучения. Затем полученные единицы Хаунсфилда пересчитываются в тормозные способности среды для протонов, которые в свою очередь используются программами планирования облучения. Поскольку фотоны и протоны взаимодействуют с веществом по-разному, использование данных рентгеновских исследований неизбежно приводит к неопределёностям длин пробега протонов в биологических тканях, как было показано разделе 2.2. При этом даже самые современные системы планирования допускают ошибку, оцениваемую как $3,5\% + 1\text{ мм}$ для длин пробега протонов по полученным рентгеновским данным [70].

В работе [71] были сформулированы требования к качеству изображения, получаемого с помощью протонного томографа. Пространственное разрешение должно быть не хуже 1 мм, разрешение по различаемой плотности ткани — не менее 1%. Время сбора данных должно быть приемлемым для клинического использования, т.е. в среднем не более 5 мин (в отдельных случаях не более 10 мин). Максимальная доза на всё сканирование не должна превышать 5 сГр, поскольку данная величина должна быть соизмерима с аналогичным параметром современных коммерческих систем рентгеновской визуализации последних поколений.

При должном развитии протонной визуализации и её масштабном внедрении в клинические центры рассматриваемая технология может значительно изменить устоявшиеся стандарты ПТ, делая этот метод лечения не только более точным и безопасным для пациентов, но и

более доступным, поскольку часть необходимых сегодня процедур утратит свою значимость. Однако, несмотря на важность протонной визуализации для будущего развития ПТ и ядерной медицины в целом, на сегодняшний день не существует ни одной реализованной системы протонной визуализации из-за отсутствия комплексного решения описанных проблем, неготовности ускорительных технологий и отсутствия достоверных отработанных алгоритмов быстрой реконструкции протонных изображений.

3. Бинарные технологии протонной терапии

Несмотря на эффективное использование технологий протонной терапии в мире, не решена задача реализации полного потенциала протонных пучков в клинической практике, в том числе в КПТ "Прометеус". К перспективным технологиям, нацеленным на увеличение эффективности протонной терапии и минимизацию воздействия на здоровые ткани, относятся технологии на основе бинарных ядерно-физических методов, такие как сочетанное действие различных ионизирующих излучений, а также бинарные технологии протонной терапии с использованием наносенсибилизаторов — химических или фармакологических агентов, увеличивающих вероятность гибели раковых клеток при облучении. Кроме того, важным направлением является изучение возможности фракционирования, т.е. разбиения общей дозы облучения во времени. На комплексе протонной терапии "Прометеус" регулярно проводятся исследования новых методик лучевой терапии сканирующим пучком. Отрабатываются новые методы гипофракционирования [72]. Изучается особенность влияния низких и средних доз протонов на кроветворные органы, которые в данном случае имитируют здоровые ткани пациента при проведении лучевой терапии [73].

В бинарных технологиях наведение на целевую область осуществляется за счёт повышенной концентрации, удержания и равномерности распределения радиосенси-

билизатора [74–76]. Комбинированные технологии, основанные на совместном действии излучения и препарата, уже используются в клинической практике. К ним можно отнести химиолучевую терапию [77], фотодинамическую терапию [76], а также нейтрон-захватную терапию [78–80] и другие комбинированные подходы [81].

Развитие бинарных технологий, основанных на взаимодействии первичного излучения и туморотропных наночастиц (НЧ), функционализированных для активного таргетинга и визуализации опухолей (наноформуляций), рассматривается как эффективная стратегия лечения злокачественных опухолей [76]. (Таргетная терапия — "молекулярно-прицельная терапия с помощью применения адресных препаратов.) При накоплении в опухоли наночастицы могут локализовать и повысить дозу непосредственно в патогенной области, что даёт возможность минимизировать радиационные повреждения здоровых тканей. Для максимизации эффективности при таком подходе необходимо учитывать специфические эффекты, приводящие к пространственно-временной неоднородности радиочувствительности нормальных и опухолевых клеток, которые значительно усиливаются при использовании радиосенсибилизирующих наночастиц. Бинарные технологии лучевой терапии с применением НЧ предполагают значительное расширение области современной ядерной медицины за счёт интеграции с наномедициной, которая подразумевает применение НЧ для диагностики и терапии рака, используя их уникальные свойства. Введение нерадиоактивных материалов, которые могут быть активированы извне с помощью различных внешних источников ядерных частиц для получения радиоактивности *in situ*, — это одно из новых направлений активации нанопрепаратов в месте раковой опухоли, что можно рассматривать как *in situ* производство радиофармацевтических лечебных препаратов [82].

Важнейшей задачей для реализации эффекта сенсибилизации протонной терапии с использованием наноформуляций является определение количественных соотношений между свойствами наночастиц (материалом, формой и структурой, покрытием и носителями), способами облучения и биологическим эффектом, обуславливающим терапевтическую эффективность. В 2018 г. было создано мультидисциплинарное научное сообщество NERT (Nanoparticle-Enhanced RadioTherapy) [83]. В сообщество входят учёные-специалисты в области физики, химии, радиобиологии, онкологии и нанотехнологий. Основной целью сообщества является использование совместных знаний и наработок для клинического внедрения и коммерциализации технологий NERT, что позволит упорядочить сложный путь от фундаментальной науки до клиники.

Сенсибилизация протонной терапии неорганическими наноматериалами является комплексным процессом, включающим в себя как прямое воздействие протонного пучка на ДНК (одно- и двухцепочечные разрывы) и органеллы клеток, так и атомарные взаимодействия (генерация характеристического излучения, каскадов фотоэлектронов, электронов Оже и Костера–Кронига). В разделе 3 приведены обзор и анализ литературных данных по оценке возможностей и перспектив повышения эффективности ПТ с помощью применения бинарных технологий, а также представлены результаты исследований в области разработки бинарных технологий с использованием адресных наноформуляций, проводимых

на КПТ "Прометеус". Рассмотрены два основных подхода в бинарных технологиях ПТ: применение ядерных реакций с образованием частиц с высокой линейной передачей энергии (ЛПЭ) путём введения в биологическую среду элементов с существенно бóльшим сечением поглощения излучения, чем у самой биоткани, а также использование процессов взаимодействия протонов и вторичных электронов трека с наночастицами тяжёлых металлов ($Z > 52$) для сенсибилизации ПТ.

3.1. Бинарная протонная терапия с использованием ядерно-физических процессов взаимодействия протонов с наночастицами бора

Главной особенностью ядерных реакций в ПТ является возможность рождения частиц с высокой ЛПЭ, главным образом α -частиц. Основным механизмом рождения α -частиц — возбуждение ядер ткани (O, C, N, H, Ca) при облучении протонами. Величина сечения этого процесса достигает сотен мбарн в довольно широком энергетическом интервале. Возникающее вторичное короткопробежное излучение с высокой ЛПЭ может вызывать двухцепочечные разрывы ДНК, что в свою очередь приводит к гибели патогенной клетки. Это позволяет добиться повышения энерговыделения в патогенной области и точно повысить поглощённую дозу в мишени при снижении относительной дозы, поглощённой в здоровых тканях. При этом распределение дозы обусловлено распределением концентрации введённого в опухоль препарата.

Одним из ярких примеров такого подхода является использование в протонной терапии реакции бор-протонного синтеза $p + {}^{11}\text{B} \rightarrow 3\alpha$ при введении в опухоль борсодержащего препарата. В результате реакции образуется составное ядро ${}^{12}\text{C}^*$, находящееся в возбуждённом состоянии и распадающееся на альфа-частицу и ион бериллия ${}^8\text{Be}$, который затем распадается ещё на две альфа-частицы. Данный процесс является экзотермическим: при достижении самого низкого связанного состояния системы после испускания трёх альфа-частиц высвобождается полная энергия в 8,7 МэВ в виде передаваемой альфа-частицам кинетической энергии. Ожидаемая величина энергии, которую имеет каждая частица, составляет в среднем одну треть от общей, т.е. 2,9 МэВ. Однако диапазон распределения энергии широк и имеет верхний предел, задаваемый одной альфа-частицей, поглощающей всю полную энергию, и двумя другими, индуцированными в состоянии покоя [84]. Альфа-частицы, являющиеся продуктами реакции бор-протонного синтеза, имеют среднюю длину пробега в воде менее 30 мкм, что сопоставимо с типичным размером клетки и определяет потенциальную эффективность применения данного метода в терапии.

Такой подход лежит в основе бор-нейтронзахватной терапии (БНЗТ) — технологии избирательного уничтожения клеток злокачественных опухолей путём накопления в них стабильного изотопа бор-10 и последующего облучения тепловыми нейтронами [79, 80]. БНЗТ является формой бинарной лучевой терапии, в которой используется уникально высокая способность нерадиоактивного ядра бор-10 поглощать тепловой нейтрон. Эффективное сечение реакции поглощения нейтрона ${}^{10}\text{B}(n, \alpha){}^7\text{Li}$ составляет величину 3835 бн для тепловых нейтронов и уменьшается обратно пропорционально увеличению скорости нейтронов. Поглощение нейтрона

ядром бора приводит к мгновенной ядерной реакции с выделением энергии 2,79 МэВ. В 6,1 % случаев энергия распределяется только между ядром лития и альфа-частицей, в 93,9 % случаев ядро лития вылетает в возбуждённом состоянии и испускает гамма-квант с энергией 0,48 МэВ.

Однако, несмотря на схожесть подходов, максимальное значение эффективного сечения ядерной реакции $p + {}^{11}\text{B} \rightarrow 3\alpha$ при энергии протона 675 кэВ составляет лишь 0,9 бн. При низких энергиях протона (0,1–5 МэВ) эффективное сечение реакции достигает максимума, что повышает продуцирование альфа-частиц около области пика Брэгга [85, 86]. Этот факт является одним из преимуществ потенциального применения реакции бор-протонного синтеза в ПТ, который может позволить снизить энергию первичного пучка протонов и локально повысить дозу непосредственно в опухоли за счёт локального энерговыделения от вторичного излучения.

Пионерские работы, посвящённые исследованиям потенциальной эффективности применения бора в ПТ, проводились группой корейских исследователей начиная с 2014 г. [87–89]. Авторы продемонстрировали теоретическую возможность резкого повышения дозы протонного облучения с помощью введения в область облучения атомов бора. Однако значения концентрации бора, применяемые в работах (более 10000 ppm), являются недостижимыми на практике. В 2016 г. были экспериментально детектированы гамма-спектры, индуцируемые реакцией $p + {}^{11}\text{B} \rightarrow 3\alpha$ [90]. Мгновенное гамма-излучение, испускаемое в результате реакции бор-протонного синтеза, может стать подходящим для потенциальных применений в гамма-визуализации.

В 2018 г. группа итальянских учёных впервые экспериментально изучила эффективность применения борсодержащего препарата при протонном облучении *in vitro* и доказала снижение выживаемости раковых клеток [91]. В качестве агента доставки бора использовался борокапнат натрия (BSH), применяющийся в БНЗТ [79]. Биологические эффекты, вызываемые бор-протонной реакцией, были исследованы путём измерения гибели клоногенных клеток и хромосомных aberrаций в линии рака предстательной железы (DU145) и в неопухоловой эпителиальной клеточной линии молочной железы (MCF-10A). Клетки облучали клиническим протонным пучком с энергией 62 МэВ, генерируемым сверхпроводящим циклотроном (Центр ПТ глаза CATANA, Институт ядерной физики, Катания, Италия), в присутствии препарата BSH. Рабочие концентрации изотопа ${}^{11}\text{B}$ равны 80 и 40 ppm, что составляет 0,17 и 0,08 мг мл⁻¹ BSH соответственно. Клиническая область модифицированного пика Брэгга составляла 30 мм в воде, а клетки располагались на глубине 24,86 мм в водном эквиваленте, ближе к середине SOBP (при расчётном значении ЛПЭ ~ 5 кэВ мкм⁻¹). Для оценки генотоксического действия BSH использовались методы окрашивания флуоресцентной гибридизацией *in situ*. Были получены кривые зависимости доза–эффект для клоногенной выживаемости при трёх положениях вдоль SOBP, с использованием BSH и без него, которые продемонстрировали отсутствие влияния BSH на гибель клеток на входе пучка. Фактор изменения дозы в середине и на дистальном конце SOBP составил 1,4 и $1,75 \pm 0,13$ соответственно. В этой позиции гибель клеток лучше всего описывается чистой экспонентой как только для протонного облуче-

ния, так и для протонного облучения в присутствии BSH. Эти экспериментальные результаты, а также отсутствие измеримого эффекта влияния наличия бора-11 на входе пучка, где энергия падающего пучка максимальна, по мнению авторов, подтверждают гипотезу о повышении биологической эффективности вследствие возникновения событий ядерных реакций бор-протонного синтеза. Протонное облучение приводило к более высокому количеству всех типов хромосомных aberrаций в клетках, обработанных BSH, по сравнению с клетками, облучёнными протонами в отсутствие BSH.

В 2021 г. та же группа провела исследование *in vitro* на пучке протонов с энергией 250 МэВ, применяемом для лечения глубоко расположенных видов рака в Национальном центре онкологической терапии (CNAO, Павия, Италия) [92]. В качестве носителя ${}^{11}\text{B}$ авторы также использовали BSH. Проводилась оценка эффективности уничтожения клеток на клетках рака предстательной железы DU145 и количественный анализ хромосомных aberrаций. Дополнительно авторы оценивали экспрессию белка и пути восстановления ДНК с помощью вестерн-блоттинга на нераковых эпителиальных клетках молочной железы MCF-10A. Клетки облучали в трёх положениях: на входе, в середине и на дистальном конце модифицированного пика Брэгга. Кроме того, в середине SOBP авторы исследовали экспрессию белков репарации, активируемых повреждением ДНК. Результаты исследования показывают, что в дистальном положении образцы, обработанные BSH, имели больший выход хромосомных aberrаций, чем образцы без носителя бора при протонном облучении, тогда как на входе пучка этого не наблюдалось. Более высокая частота хромосомных aberrаций также наблюдалась на дистальном участке SOBP по сравнению с ранее полученными результатами в среднем положении в обработанных BSH клетках MCF-10A.

В [93] *in vivo* исследована эффективность применения другого используемого в БНЗТ борсодержащего препарата — борфенилаланина (BPA) — в гетеротопической модели глиобластомы. Авторы обнаружили значительное повышение терапевтической эффективности протонного облучения в присутствии BPA, выражаемой в повышенной гибели раковых клеток и митофагии. Результаты указывают на прямую корреляцию наличия борсодержащего BPA и апоптоза клеток.

Таким образом, результаты исследований [91–93] достоверно показали увеличение терапевтической эффективности в присутствии борсодержащих препаратов в раковых клетках при облучении протонами. Рабочая гипотеза авторов наблюдаемого повышения терапевтической эффективности состояла в том, что бор-протонная реакция приводит к генерации короткопробежных альфа-частиц, обладающих высокой ЛПЭ и приводящих к повреждению ДНК и гибели раковых клеток. Следует отметить, что в научном сообществе существует и противоположная точка зрения о роли бор-протонной реакции и её эффективности для обеспечения наблюдаемого уровня сенсibilизации протонной терапии. Так, рассчитанные профили поглощённой дозы вдоль трека протона, полученные с учётом как всех возможных физических взаимодействий протонов со средой, так и только от взаимодействия протонов с ${}^{11}\text{B}$, показывают, что вклад в общую поглощённую дозу от реакции бор-протонного синтеза в случае концентрации ${}^{11}\text{B}$ в значении 80 мкг г⁻¹ составляет $\sim 10^{-7}$ [94]. Это ставит под

сомнение рабочую гипотезу о механизме повреждения раковых клеток альфа-частицами, индуцируемыми реакцией бор-протонного синтеза. Кроме того, в недавней работе [95] было показано отсутствие радиосенсибилизирующего действия BSH на клетки глиомы с использованием пучков протонов с начальной энергией 80 и 200 МэВ. Авторы не обнаружили существенного влияния концентраций бора-11 до 160 ppm на выживаемость клеток и образование колоний. Более того, для клеток DU145, использованных в [91, 92], не было обнаружено значительного эффекта при облучении их как на дистальном, так и на проксимальном конце пика Брэгга, даже когда концентрация бора-11 была увеличена до 250 ppm.

В [96] авторы исследовали влияние соединений ^{11}B на клоногенную активность и частоту двухцепочечных разрывов в облучённых рентгеновским излучением и протонами раковых клетках линии DU145. В качестве носителей ^{11}B использовались BSH и ВРА в концентрациях 80 ppm по ^{11}B . В клетках, облучённых протонами со средней энергией 60,5 и 7,6 МэВ вблизи пика Брэгга, влияния бора на частоту двухцепочечных разрывов не наблюдалось. Отсутствие изменений в двухцепочечных разрывах означает, что образование альфа-частиц посредством ядерной реакции бор-протонного синтеза оказывает незначительное воздействие на биологическую эффективность протонного облучения, тогда как радиосенсибилизирующий эффект BSH, вероятно, не связан с повреждением ДНК. Незначительное радиосенсибилизирующее действие BSH на клетки DU145 не зависело от энергии протонов и наблюдалось также при рентгеновском облучении, что может быть следствием

биохимических свойств борсодержащего соединения [8, 97, 98].

С целью экспериментального определения эффективности генерации альфа-частиц при ядерной реакции $^{11}\text{B} + \text{p} \rightarrow 3\alpha$ в ФИАН [99] было проведено исследование выхода ядерной реакции вблизи резонансной энергии протонов 675 кэВ на пучке инжектора протонного синхротрона КПП "Прометеус" и мишени из природного бора. Альфа-частицы регистрировались с помощью трекового детектора CR-39. В ходе эксперимента учитывался вклад в общую статистику от дефектов на поверхности детектора (имеющих размеры, сравнимые с реальными треками) и вклад от протонов, которые попадают на детекторы, рассеявшись от стенки вакуумной камеры. Для этого были использованы показания с обратных сторон детекторов, повёрнутых к стенке камеры, которые были расположены на расстоянии 10 см от мишени и примерно на таком же расстоянии от стенки. На рисунке 11 представлены фрагменты фотографий поверхности детекторов, а также гистограммы по полученным площадям объектов поверхности (треков и различных дефектов). Средний поток протонов и альфа-частиц был получен в результате вычитания среднего "фона" из результатов обработки каждого конкретного детектора. Экспериментально определённый выход альфа-частиц вблизи резонанса составил $\sim 10^{-4}$ альфа-частиц на один протон. Данные оценки выхода альфа-частиц, рождённых в борной мишени на один протон, существенно выше значений, полученных в [94], но находятся в соответствии с модельными расчётами [100].

Применение наночастиц элементного бора для сенсибилизации ПТ было впервые продемонстрировано в

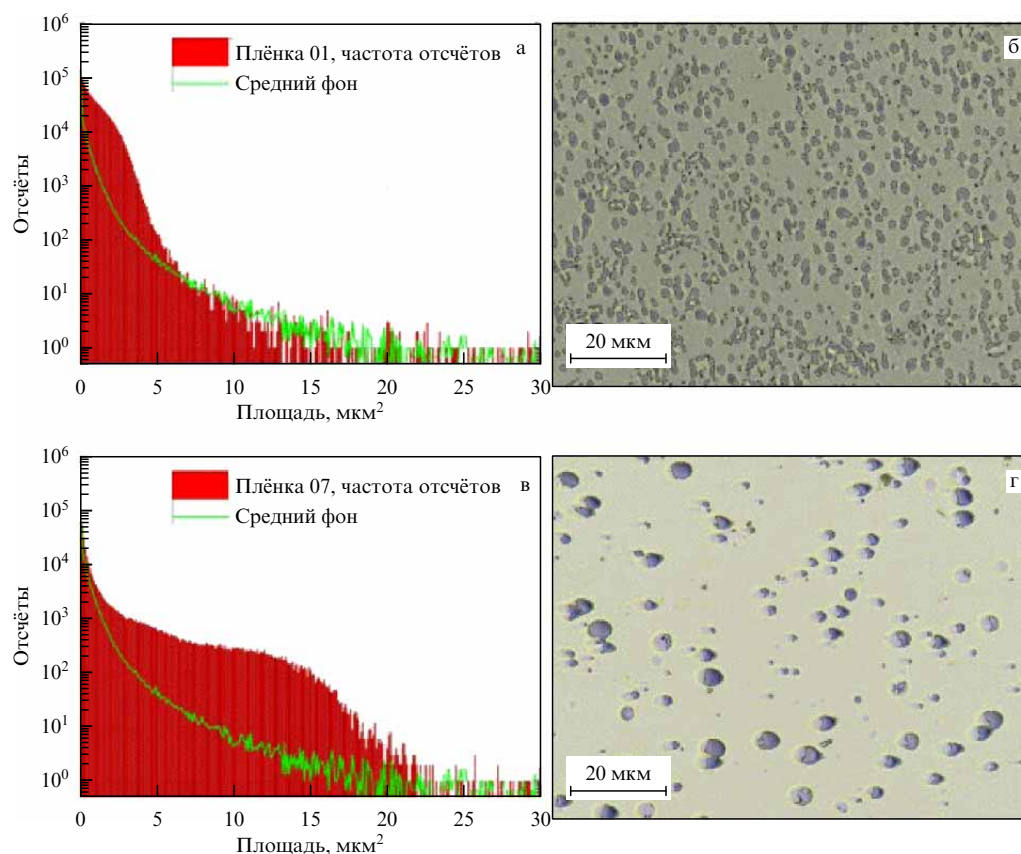


Рис. 11. Фрагменты микрофотографий детекторов (б, г) и распределения площадей треков (а, в) [99].

ФИАН с использованием КПТ "Прометеус" [101]. Коллоидные растворы НЧ бора были получены методами лазерной абляции в жидкости, НЧ имели средний размер 50 нм.

Технологии лазерной абляции в жидкостях доказали высокую эффективность и ключевые преимущества метода с точки зрения контроля физических (малая дисперсия по размеру при контролируемом среднем размере) и физико-химических (химическая чистота поверхности) параметров получаемых наноматериалов и производства наночастиц для различных видов терапии и визуализации [102–107]. Особо следует отметить применение лазерного синтеза наночастиц для задач ядерной и лучевой медицины [108–110]. Методы лазерного абляционного синтеза наночастиц для использования в бинарных технологиях были оптимизированы с целью получения коллоидных растворов НЧ с наиболее подходящими для *in vivo*-применений размерными фракциями этих НЧ (от 7 до 55 нм) [111–114].

Последующая функционализация НЧ полиэтиленгликолем (ПЭГ) обеспечивала их биосовместимость и коллоидную стабильность, для того чтобы увеличить время пребывания в кровотоке и таким образом максимизировать их аккумуляцию в опухоли. НЧ бора эффективно поглощались клетками остеосаркомы человека MNNG/Hos и не проявляли заметных токсических эффектов по результатам МТТ-теста и клоногенного анализа.

Определена эффективность НЧ бора в уничтожении раковых клеток при облучении протонным пучком с энергией 160,5 МэВ. Облучение клеток MNNG/Hos в дозе 3 Гр в присутствии НЧ бора в концентрациях 80 и 100 ppm приводило к уменьшению количества образующихся колоний клеток в 2 и 2,7 раза соответственно по сравнению с контрольными образцами, облучёнными в отсутствие НЧ (рис. 12). Обнаружено, что облучение

пучком протонов в присутствии НЧ бора приводит к образованию активных форм кислорода, что свидетельствует о возможном участии неядерного механизма гибели раковых клеток, связанного с окислительным стрессом.

Таким образом, впервые на КПТ "Прометеус" получены результаты, свидетельствующие о значительном повышении эффективности ПТ онкологических заболеваний за счёт сенсibilизации протонного воздействия на опухоль в присутствии НЧ бора.

3.2. Бинарная протонная терапия с использованием наночастиц тяжёлых металлов

Применение наночастиц тяжёлых металлов в качестве дозоповышающих агентов в фотон-захватной терапии показало высокую терапевтическую эффективность [115–119]. Проводятся клинические испытания с НЧ на основе металлов трёх типов: ПЭГ-наночастицы золота, AGuIX — гадолиниевые полисилоксановые наночастицы, NBTXR3 — наночастицы на основе оксида гафния [8, 120, 121].

Первое исследование эффективности применения НЧ металлов при протонном облучении было проведено в 2010 г. в опытах *in vitro* и *in vivo*, которые продемонстрировали увеличение противоопухолевой эффективности протонного облучения за счёт введения НЧ железа и золота [122]. Это исследование, а также его продолжение [123] показали высокий терапевтический потенциал применения НЧ тяжёлых металлов в ПТ. В работе [123] было проведено изучение влияния НЧ железа размером 14 нм, а также наночастиц золота с размерами 1,9, 5 и 14 нм.

В качестве опухолевой модели была использована карцинома толстой кишки СТ26, трансплантируемая подкожно в заднюю лапу мышей линии Balb/C. Было проведено облучение протонным пучком с энергией 45 МэВ

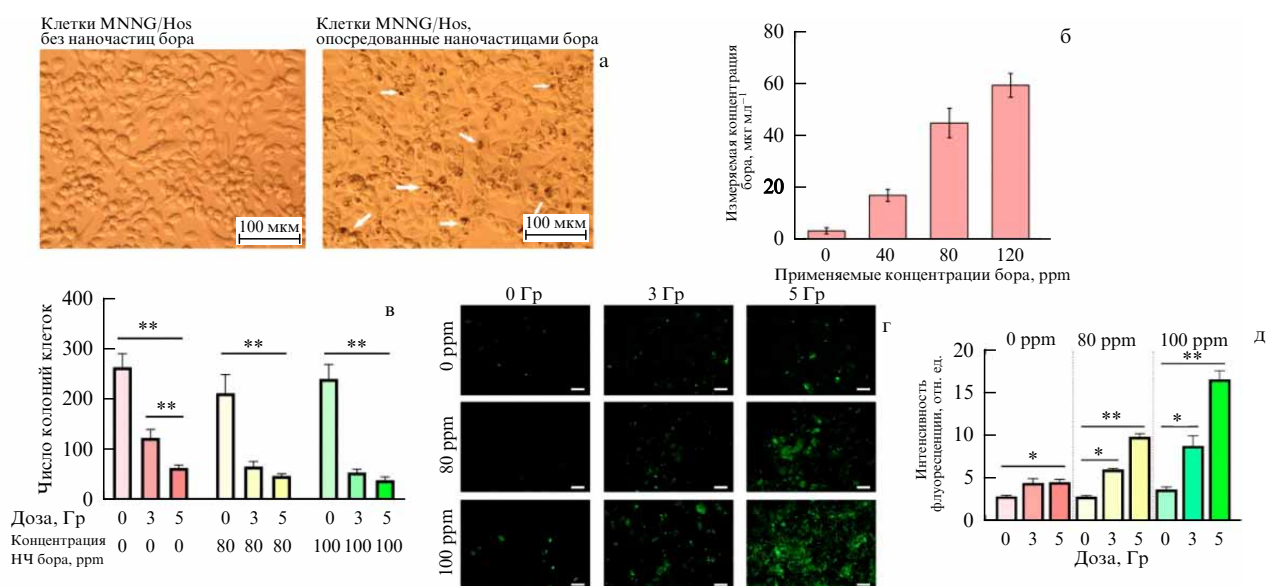


Рис. 12. (а) Снимки клеток остеосаркомы MNNG/Hos, стрелками показаны агрегаты наночастиц на клеточной поверхности. (б) Количественный анализ концентрации бора в клетках методом ICP-MS. (в) Клоногенный анализ культуры остеосаркомы человека MNNG/Hos после инкубации с НЧ бора в различных концентрациях и их облучения протонным пучком в пике Брэгга. (г) Микрофотографии клеток остеосаркомы MNNG/Hos после облучения пучком протонов в присутствии НЧ бора (80–100 нм). Шкала — 100 мкм. (д) Количественный анализ активных форм кислорода через 24 ч после облучения пучком протонов в присутствии НЧ бора с использованием красителя CellROX. * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$ с помощью U-критерия Манна – Уитни.

в дозах от 10 до 100 Гр. Наночастицы золота и железа вводились мышам внутривенно в концентрации 100 и 300 мг кг⁻¹ по металлу. Исследование было проведено для трёх вариантов протонного облучения: в модифицированном пике Брэгга, геометрически покрывающем весь объём опухоли, в единичном немодифицированном пике Брэгга, находящимся в объёме опухоли, а также с пиком Брэгга, находящимся за пределами опухоли и тела мышцы ("прострельное" облучение). Для всех доз и типов облучения было установлено, что введение наночастиц приводит к более существенному торможению роста опухолей по сравнению с контрольным облучением протонами в той же дозе, а также к увеличению числа полных регрессий опухоли. Было продемонстрировано, что протонное облучение приводит к полной регрессии опухоли у 10–25 % животных (в зависимости от дозы и типа облучения), а введение НЧ позволяет повысить значение полной регрессии до 50–100 % в зависимости от размера НЧ, их концентрации и дозы облучения. Зависимость противоопухолевого эффекта от дозы излучения и концентрации вводимых наночастиц наблюдалась статистически достоверно, чего нельзя сказать о зависимости от порядкового номера металла наночастицы. Было установлено, что оба типа НЧ вызывают образование большего количества химически активных радикалов, чем протонное облучение в отсутствие наночастиц, при этом НЧ железа вызывают образование химически активных радикалов в два раза интенсивнее, чем НЧ золота. Также было установлено, что в облучаемых опухолевых тканях с наночастицами металла в зоне до пика Брэгга происходит столь же эффективное торможение роста данной опухоли, как и при облучении в модифицированном пике Брэгга. Поэтому перспективным выглядит применение наночастиц металлов для подавления микрометастазов, находящихся за пределами области облучения и модифицированного пика Брэгга. Результаты *in vitro*-исследования на линии опухолевых клеток рака предстательной железы DU145 показали снижение выживаемости клеток от 18 до 42 % при облучении протонами с энергией 160 МэВ в области модифицированного пика Брэгга в присутствии НЧ золота диаметром 44 нм, прикреплённых к транспортной платформе из белкового капсида бактериофага [124]. Похожие результаты были получены в работе [125] при облучении протонным пучком с энергией 2 МэВ линии опухолевых клеток эпидермоидной карциномы A431 в присутствии НЧ золота диаметром 5 и 10 нм, функционализированных полиэтиленгликолем. Было установлено, что облучение клеток в области пика Брэгга в присутствии наночастиц золота приводит к снижению выживаемости клеток на 21–40 % в зависимости от дозы облучения.

На КПТ "Прометейс" сотрудниками ФИАН, МРНЦ им. А.Ф. Цыба и НИЯУ МИФИ был проведён комплекс работ по определению наиболее эффективных наночастиц тяжёлых металлов и их применению для повышения эффективности протонной терапии за счёт их сенсibilизирующего действия. Методами лазерной абляции, описанными выше, были синтезированы наночастицы золота [126], нитрида титана [127], наночастиц висмута (Bi) и наночастиц оксида висмута (BiO)₂CO₃ и (BiO)₄CO₃(OH)₂ [128], наносплавов Pd-Au [129], нанокмозитов Si-Au [130]. Полученные наночастицы были функционализированы биополимерами.

Наибольший повреждающий эффект *in vitro* при облучении протонами здоровых и опухолевых клеток различных линий в присутствии наноформуляций (НФ) Bi-Pluronic (снижение клоногенной активности более чем на 90 %) был обнаружен в области пика Брэгга при концентрациях НФ 50 мкг мл⁻¹ и дозе 3 Гр.

Особый акцент в исследованиях был сделан на адресной доставке наноформуляций в область опухоли [131, 132]. Проведены эксперименты по конъюгации полученных НФ Bi-Silane-PEG-COOH с адресными молекулами DARPin, Affibody против молекул HER2 и EpCAM на поверхности раковых клеток. Результаты экспериментов *in vivo* по исследованию переносимости, противоопухолевой и антиметастатической эффективности разных НЧ и НФ и их влиянию на эффективность ПТ при внутриопухолевом и внутривенном введении на моделях перевиваемых опухолей представлены в [133, 134]. Установлено, что НФ Bi-PEG-COOH при внутриопухолевом и внутривенном введении способны усиливать противоопухолевое действие ПТ, достигнутый радиосенсибилизирующий эффект составил 15–20 % и может быть увеличен с увеличением концентрации НЧ и дозы лучевого воздействия (рис. 13).

В [134] показана перспективность использования наноформуляций Au-PEG-FA на основе наночастиц золота и фолиевой кислоты в качестве вектора, нацеленных на фолатный рецептор опухоли, в качестве сенсibilизаторов ПТ.

Наночастицы вызывали полное ингибирование клоногенной активности аденокарциномы EMT6/P *in vitro* в дозах выше 25 мкг мл⁻¹ и радиодозе 4 Гр. Предварительные результаты терапии показали также существенное дополнительное замедление роста опухоли при бинарном воздействии НЧ и протонов. Бинарная терапия с использованием НЧ золота требует дальнейшего изучения для детального определения биораспределения частиц и долговременных эффектов лечения опухолей. Радиосенсибилизирующий эффект значителен и стабилен: в присутствии НФ Au-PEG-FA протон-индуцированное торможение роста карциномы Эрлиха достоверно возрастает до 25 %, при этом торможение роста опухоли достигает 80 % (рис. 14).

Исследование биораспределения частиц с помощью компьютерной томографии показало существенное накопление таргетных частиц золота в перитуморальной строме опухолевого узла опухоли, где ожидаемо находится наибольшее количество живых опухолевых клеток [134]. Эти данные свидетельствуют об эффективности конъюгата с фолиевой кислотой в качестве опухолеспецифического вектора для солидной карциномы Эрлиха.

Таким образом, применение наночастиц в бинарных технологиях ПТ является перспективным направлением для повышения эффективности лучевой терапии онкологических заболеваний.

Открытым остаётся вопрос о комплексе процессов, лежащих в основе бинарных технологий ПТ, о механизмах сенсibilизации ПТ в присутствии НЧ и комплексов на их основе. Механизмы взаимодействия наночастиц с протонным пучком включают в себя как физические процессы дополнительного увеличения поглощённой дозы за счёт вторичного излучения, так и химико-биологические процессы, приводящие к повышению радиочувствительности опухоли. Многообразие возникающих радиобиологических эффектов приводит к тому, что эффектив-

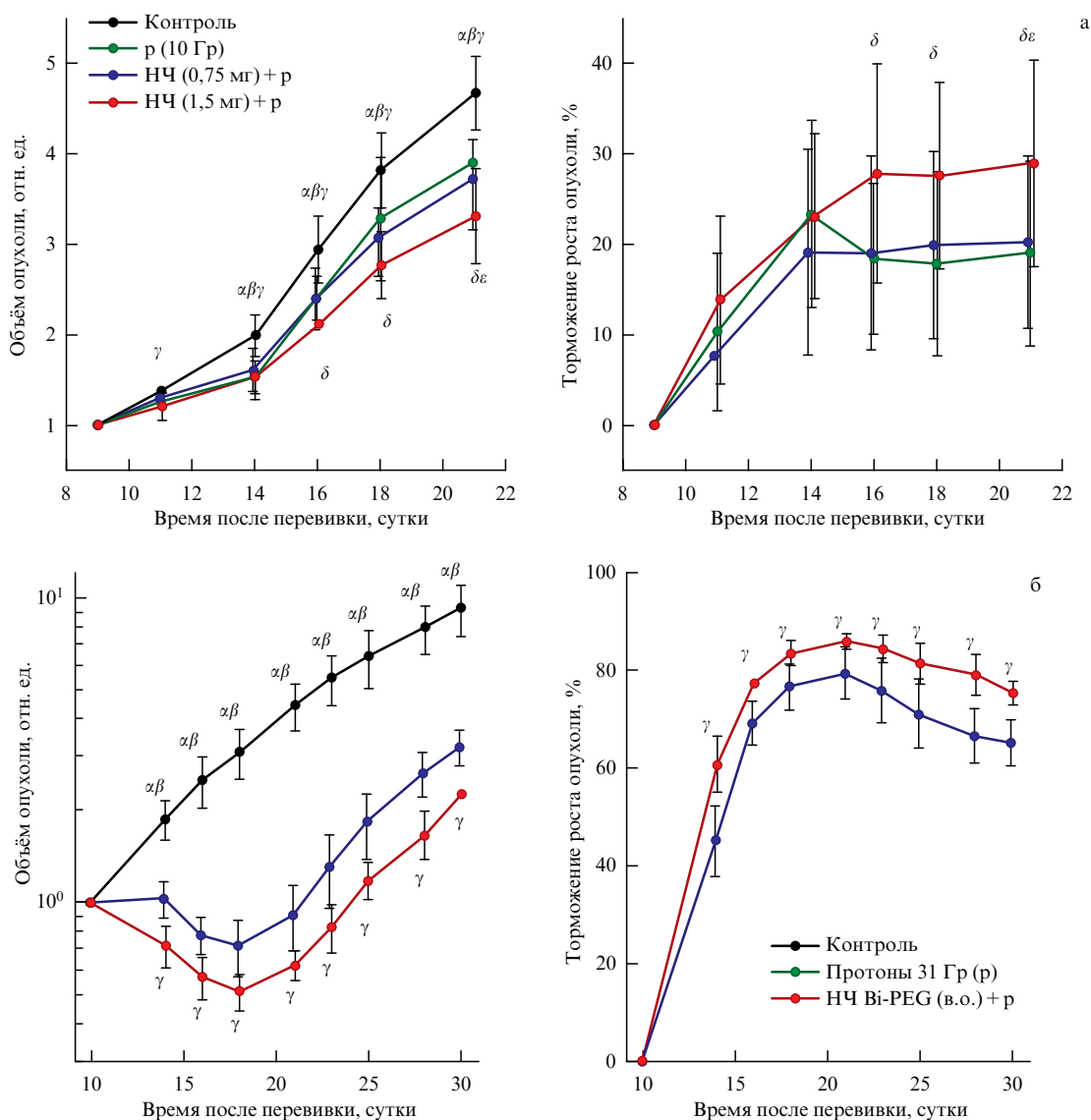


Рис. 13. (а) Результаты влияния локального облучения протонами (10 Гр) отдельно и в сочетании с предварительным внутриопухолевым введением НЧ Vi-Plugonic в дозах 0,75 и 1,5 мг на динамику роста и торможение роста СКЭ. Графические отклонения соответствуют SD. Символы α , β , γ , δ , ϵ — достоверные различия между группами: α — контроль/протоны; β — контроль/(НЧ 0,75 + протоны); γ — контроль/(НЧ 1,5 + протоны); δ — протоны/(НЧ 1,5 + протоны); ϵ — (НЧ 0,75 + протоны)/(НЧ 1,5 + протоны). (б) Влияние НЧ Vi-PEG-COOH при внутриопухолевом введении в дозе 1,5 мг на противоопухолевые эффекты протонов в дозе 31 Гр в отношении солидной карциномы Эрлиха у мышей. Графические отклонения соответствуют SD [133].

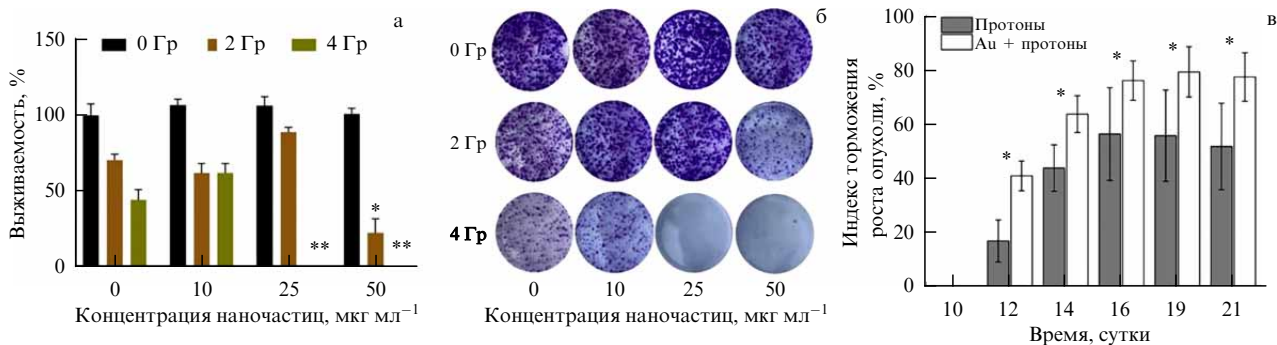


Рис. 14. (а, б) Клоногенный анализ клеток аденокарциномы ЕМТ6/Р после облучения протонным пучком в присутствии наночастиц Au-PEG, $**p < 0,001$, $*p < 0,05$, тест Стьюдента. (в) Показатели торможения роста карциномы Эрлиха *in vivo* после воздействия протонов в дозе 31 Гр в присутствии и в отсутствие наночастиц Au-PEG-FA. $*p < 0,05$, тест Крускала – Уоллиса [134].

ность сенсбилизации протонного излучения определяется комбинацией нескольких различных характеристик НЧ, а не только атомным номером материала НЧ, отвечающим за сечение атомарных процессов взаимодействия. Результаты работ, проведённых на КПП "Прометеус" [97, 129], а также ряд других работ [82, 111, 114, 135–137] показали, что противоопухолевая эффективность коррелирует с работой выхода и каталитической активностью материала НЧ. В частности, результаты сравнительного анализа *in vitro*, а также *in vivo* эффективности сенсбилизации протонной терапии НЧ из материалов с различной работой выхода (РВ), а именно золота (Au) ($Z = 79$, РВ = 5,2 эВ), висмута (Bi) ($Z = 83$, РВ = 4,3 эВ) и борсодержащих препаратов (в частности, LaB₆, $Z = 57$, РВ = 2,5 эВ) показали, что значение РВ материала НЧ сильнее влияет на эффективность сенсбилизации протонного воздействия, чем его атомный номер. Для достижения одного и того же терапевтического эффекта (торможение роста опухоли, изменение размеров опухолевых узлов) необходимая концентрация НЧ LaB₆ (РВ = 2,5 эВ) в целевой области оказалась в 10 раз меньше, чем для НЧ Au (РВ = 5,2 эВ) и в пять раз меньше, чем для НЧ Bi (РВ = 4,3 эВ). Следует отметить, что несмотря на выдающийся результат по сенсбилизации протонного воздействия, НЧ LaB₆ показали повышенную *in vivo* гепатотоксичность, что ограничивает потенциальную возможность их клинического применения. Важной является полная биосовместимость используемых в бинарной протонной терапии НЧ.

3.3. Математическое моделирование процессов, определяющих эффективность бинарных технологий протонной терапии

Прежде чем говорить об использовании методов математического моделирования для оптимизации бинарных технологий ПТ, следует отметить, что в первую очередь математическое моделирование используется при планировании пучка как для получения заданного дозового распределения в опухоли и окружающих её тканях, так и для уменьшения повреждений нормальной ткани [138, 139]. Другим важным направлением, в котором активно используется математическое моделирование, является задача пространственно-временной оптимизации фракционирования радиотерапии, в том числе и протонной [140–142]. Тут более пристальное внимание уделяется именно временной оптимизации протоколов фракционирования, но подходы для этого используются различные. Использование моделей, выраженных с помощью обыкновенных дифференциальных уравнений, является наиболее популярным подходом в том числе и для описания бинарных технологий [143, 144]. Этот подход привлекателен для математиков, так как он часто позволяет получить глобально оптимальные решения аналитическими методами [145], но такие модели фактически не могут учесть 4-R радиобиологии, а значит, малоинтересны с практической точки зрения.

Пространственно-распределённые агентные модели позволяют учитывать эти факторы, но вычислительная сложность таких моделей приводит к практическим трудностям — невозможности решения с их помощью задачи оптимизации фракционирования с реалистичным количеством опухолевых клеток, т.е. размером опухоли [146–148].

Только в последние годы появились работы, в которых для оптимизации радиотерапии используют непрерывные пространственно-распределённые математические модели, учитывающие 4-R радиобиологию [149].

Гибель клеток при радиосенсбилизации наночастицами является результатом сложных физических, химических и биологических эффектов, вызванных комплексным воздействием НЧ и ионизирующего излучения. Радиосенсбилизующий и синергетический эффект таких наноусилителей обусловлен множеством физических, химических и биологических факторов, таких как атомный номер (Z) элементов, спектр и доза ионизирующего излучения, а также размеры НЧ, их форма, структура, покрытие, функционализация, клеточная локализация и концентрация [150]. Математическое моделирование процессов, определяющих эффективность бинарных технологий протонной терапии, позволяет оптимизировать режимы бинарной протонной терапии, а также параметры и свойства используемых НЧ.

В работе [151] авторы провели моделирование наносферы из заданного материала, окружённой водой, с помощью Монте-Карло-кода TRAX. В результате наблюдалось увеличение дозы протонов до двух раз для золота и платины при энергии пучка протонов 80 МэВ. В [152] авторы смоделировали одиночную золотую наночастицу внутри водного фантома и пришли к выводу, что производство вторичных электронов увеличивается с уменьшением энергии протонов, тогда как средняя кинетическая энергия вторичных электронов, возникающих в результате взаимодействия протонов с наночастицей золота, увеличивается с ростом энергии протонов. В работе [153] авторы также моделировали одиночную НЧ золота в воде и изучали радиальное распределение дозы, обусловленное вторичными электронами. Было обнаружено, что эффект, создаваемый наночастицами золота, простирается на несколько микрометров в продольном направлении и на несколько нанометров в радиальном направлении. В [154] авторы продемонстрировали различие в механизмах усиления между протонными и фотонными взаимодействиями с НЧ путём численного моделирования методом Монте-Карло. Биологическая модель показала, что для протонов необходима более высокая концентрация наночастиц золота для достижения такого же эффекта по сравнению с фотонами [155].

В работе [156] сотрудниками ФИАН было проведено моделирование ядерных реакций в программной среде Geant 4.11 с привлечением модели взаимодействия излучения с веществом QBVC. Моделируемая система представляла собой куб размером 10 см³, состоящий из тканеподобного вещества с плотностью $\rho = 0,986$ г см⁻³ (кислород (68 %), углерод (18 %), водород (10 %), азот (3 %)). Слой, находящийся на глубине между 5 и 6 см, представляет собой злокачественную опухоль. В него введены радиосенсбилизующие частицы: ¹⁰B, ¹¹B, Au, Bi. Энергия протонов в пучке, $E = 87$ МэВ, подобрана таким образом, чтобы пик Брэгга располагался у задней грани злокачественного слоя. В данном моделировании значение концентрации радиосенсбилизаторов установлено в 1000 мг л⁻¹ (1000 ppm) с целью получения статистически значимых и однозначно трактуемых результатов. Это более чем в 10 раз выше обычных терапевтических значений.

На рисунке 15 представлены плотности потоков частиц в зависимости от глубины в ткани. Видно, что плот-

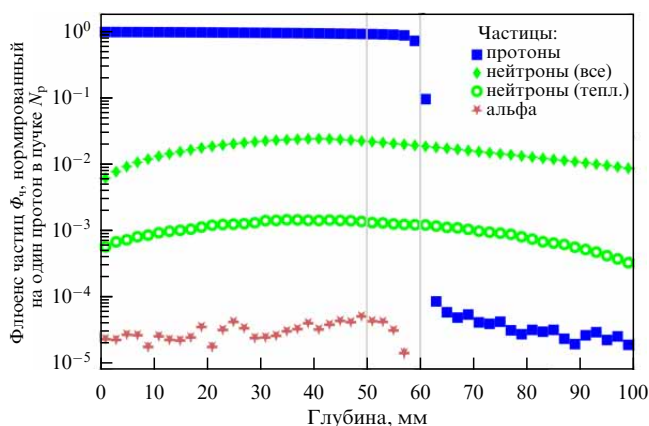


Рис. 15. Флюенс протонов, α -частиц, тепловых нейтронов и нейтронов всех энергий в зависимости от глубины в ткани. Первоначальная энергия пучка протонов составляет 87 МэВ [156].

ность потока исходных протонов практически полностью сохраняется вплоть до пика Брэгга. При взаимодействии протонов с ядрами ткани рождается значительное число быстрых нейтронов, часть которых замедляется до тепловых энергий ($< 0,5$ эВ), где их сечения захвата некоторыми ядрами возрастают в тысячи раз. Наибольший интерес представляет рождение α -частиц из-за их высокой ЛПЭ.

На рисунке 16 представлены плотности рождения α -частиц и нейтронов в зависимости от глубины проникновения в ткань на один протон пучка. Из рисунка 16а видно, что от взаимодействия протонов пучка и ядер ткани образуется заметное число α -частиц. Важно отметить, что введение в опухоль наночастиц ^{10}B , ^{11}B , Au, Vi не приводит к терапевтически значимому увеличению рождения α -частиц. Из рисунком 16б следует, что при взаимодействии протонов пучка с ядрами ткани и радиосенсибилизаторов образуется значительное число нейтронов. Взаимодействие с тяжёлыми элементами, Au и Vi, приводит к существенному увеличению рождения быстрых нейтронов в зоне опухоли.

Исходя из результатов проведённого моделирования можно сделать вывод о том, что использование радиосенсибилизаторов в терапевтических концентрациях не даёт значимого увеличения частоты рождения α -частиц. Полученная оценка выхода α -частиц для протонного облучения составляет 0,03 α -частицы на одну клетку раз-

мером 10 мкм на 1 Гр дозы. Для сравнения в нейтронзахватной терапии с применением ^{10}B в концентрации 30 ppm существенный терапевтический эффект достигается при значениях выхода α -частиц почти на два порядка выше (около 2,5 α -частиц).

Наблюдаемый экспериментально эффект усиления действия протонного облучения с наночастицами с высоким Z должен объясняться другими механизмами, такими как изменение характера радиохимических процессов. Обобщая результаты расчётных работ, стоит отметить, что макроскопический эффект увеличения поглощённой дозы для реалистичных концентраций НЧ весьма мал. Физический буст и возникновение электронных каскадов не могут полностью объяснить наблюдаемые эффекты [157, 158].

В качестве альтернативы непосредственному увеличению дозы при взаимодействии протонного излучения с наночастицами металлов в работе [159] был предложен механизм испускания вторичных электронов за счёт поверхностного плазмонного возбуждения наночастиц. Авторы показали, что при взаимодействии протонов с энергией 1 МэВ с НЧ металла происходит на порядок большее испускание вторичных электронов, чем в результате непосредственной ионизации НЧ. В работе [160] авторы проводили моделирование радиационно-индуцированных радиохимических процессов в среде Geant4-DNA. Несмотря на заниженное число испускаемых вторичных электронов, присущих данной модели, авторами был установлен факт усиления радиолитической воды и формирования химически активных радикалов за счёт присутствия наночастиц золота, при этом эффект усиливался с увеличением энергии протонов. Следует отметить, что необходимо проведение дополнительных исследований, в частности, для определения истинных значений сечений физических процессов, протекающих при взаимодействии протонов с веществами, имеющими высокий атомный номер Z . Например, значения сечений упругого и неупругого взаимодействия протонов с такими веществами всё ещё не определены с достаточной точностью и наблюдаются значительные расхождения согласно библиотеке ядерных данных ENDL [100].

Уже в середине XX в. для математического описания действия радиотерапии на опухоль стали использовать линейно-квадратичную модель:

$$\ln S = -\alpha D - \beta D^2,$$

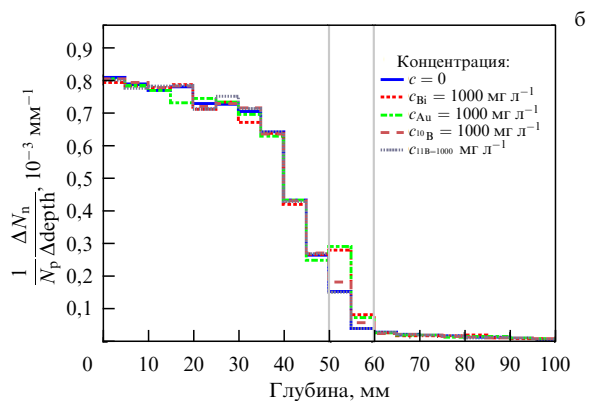
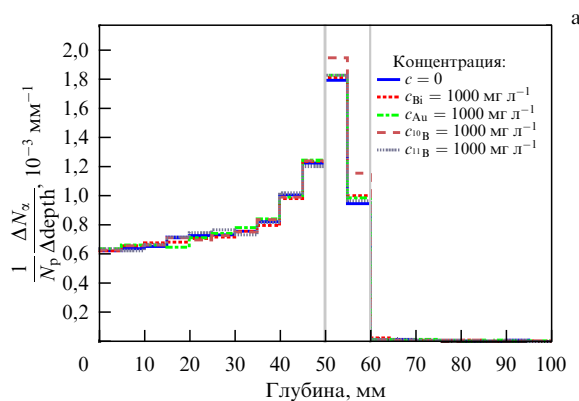


Рис. 16. Плотность рождения α -частиц (а) и нейтронов (б) в зависимости от глубины проникновения в ткань на один протон пучка с начальной энергией 87 МэВ [156].

где S — доля выживших клеток, D — доза (эквивалент), выраженная в Грехах (Гр), α и β — параметры радиочувствительности. Эта модель стала классической, так как прекрасно описывает экспериментальные данные для доз, не превышающих 5–6 Гр, и активно используется по настоящее время для описания фракционированной радиотерапии [161]. Считается, что гибель клеток, обусловленная одномоментными двойными разрывами ДНК, характеризуется линейной функцией (α), а квадратичная часть уравнения (β) описывает связь гибели клеток с разрывами спиралей ДНК за счёт накопления одиночных разрывов. Чаще всего раковые клетки обладают более высоким значением параметра α , чем окружающие их нормальные ткани, и более высоким значением отношения α/β . Вследствие этого использование высоких доз может приводить к серьёзным побочным эффектам для нормальной ткани. Во избежание таких последствий используют фракционирование, когда общую дозу D делят на N меньших доз $d = D/N$ и применяют их последовательно в течение длительного периода. Наиболее распространённые клинические протоколы фракционирования, разработанные на эмпирической основе, используют дозы 1,8–2 Гр, доставляемые каждый будний день. При этом общая доза зависит от гистологии опухоли, её размера и локализации, но, как правило, лежит в диапазоне 40–70 Гр.

В 1975 г. H.R. Withers ввёл понятие 4-R радиобиологии для описания основных процессов, влияющих на эффективность фракционированной радиотерапии [162]. К ним относятся: *Repair* — репарация нелетальных клеточных повреждений, *Reoxygenation* — реоксигенация опухоли и окружающих её тканей, *Redistribution* — перераспределение по клеточному циклу и *Repopulation* — репопуляция опухоли между фракциями облучения. Перераспределение по клеточному циклу подразумевает, что радиочувствительность клетки зависит от её текущего положения (фазы) в клеточном цикле. По крайней мере частично это связано с конформационными изменениями ДНК, которые влияют на степень сложности, а значит, и успешности репарационных процессов [163]. В частности, непролиферирующие или неподвижные клетки более радиорезистентны. Реоксигенация опухоли важна, так как в присутствии кислорода клетки более радиочувствительны. Этот эффект проявляется только в том случае, если кислород присутствует либо во время облучения, либо непосредственно через несколько миллисекунд после него и обычно объясняется гипотезой фиксации кислорода [164].

В зависимости от типа используемой радиотерапии эти эффекты имеют различную значимость. Так, радиотерапия с использованием ионов углерода существенно более высоким отношением α/β , чем фотонная терапия, практически не чувствительна к реоксигенации. В этом смысле ПТ находится в промежуточном состоянии — её эффективность зависит от уровня кислорода практически так же, как и фотонная терапия, но при этом отношение α/β у неё выше, а значит, и выше доля двухнитевых разрывов ДНК. Всё это необходимо учитывать, если говорить о поиске оптимальных режимов фракционирования ПТ или её использования совместно с радиосенсибилизирующими наноформуляциями в рамках бинарной терапии.

В бинарной терапии с использованием радиосенсибилизирующих препаратов ещё одной задачей становится

предсказание распределения радиосенсибилизатора после его введения в кровеносную систему. Существует достаточно ограниченный набор работ в этой области [165, 166]. Следует отметить, что в указанных работах не анализируется противоопухолевое действие препарата, а сама модель в большинстве случаев либо не учитывает процесс опухолевого ангиогенеза, либо рассматривает его в упрощённом варианте.

Если говорить о радиосенсибилизации с помощью специфичных к опухоли наночастиц, каждая из которых представляет собой действующее вещество, покрытое слоем полимера со встроенными в него антителами, то дополнительно возникает задача определения оптимального размера наночастиц, решение которой возможно именно методами математического моделирования. Возникает противоречие между необходимостью иметь максимальное количество сенсибилизатора в частице, что подталкивает к увеличению её размера, и необходимостью обеспечить транспорт НЧ к опухоли, однако этому препятствуют такие факторы, как: расположение новообразованных опухолевых капилляров в основном не в глубине опухоли, а на её границе с нормальной тканью [167], необходимость проникновения через ограниченные по размеру поры в стенках капилляров [168], повышенное давление межклеточной жидкости в опухоли [169]. Исследование этого вопроса методами математического моделирования [170] показало (рис. 17), что оптимальный размер наночастиц лежит в области 30 нм, что хорошо согласуется с экспериментальными данными по эффекту повышенной проницаемости и удержания высокомолекулярных соединений в опухоли [171].

Таким образом, при математическом моделировании бинарных технологий ПТ необходимо учитывать как особенности радиобиологического воздействия на опухолевую и нормальную ткань, так и транспорт наносенсибилизатора к опухоли [172].

4. Перспективные технологии протонной терапии и модернизация комплекса протонной терапии "Прометеус"

Очевидным направлением развития комплекса "Прометеус" является отмеченная выше возможность ПТ широкого спектра онкологических заболеваний (рак груди, лёгких, предстательной железы и др.) с помощью облучения протонами злокачественных опухолей различных локализаций при нахождении пациента в положении лёжа.

При использовании сканирующего пучка протонов КПП "Прометеус" для локализаций опухоли пациентов, облучаемых в положении лёжа, возникает нехватка ракурсов подведения пучка к опухоли. Широко используемые в импортных протонных ускорителях динамические системы гантри сейчас рассматриваются как чрезмерно сложные и дорогие, и всё больше центров ПТ обращает своё внимание на системы с фиксированным пучком. Нехватку ракурсов облучения предлагается решить добавлением дополнительного вывода пучка под углом к пациенту (рис. 18).

Предусмотрена модернизация КПП "Прометеус" за счёт разработки и внедрения системы дополнительного фиксированного вывода пучка протонов под углом к пациенту, находящемуся в положении лёжа. Дополни-

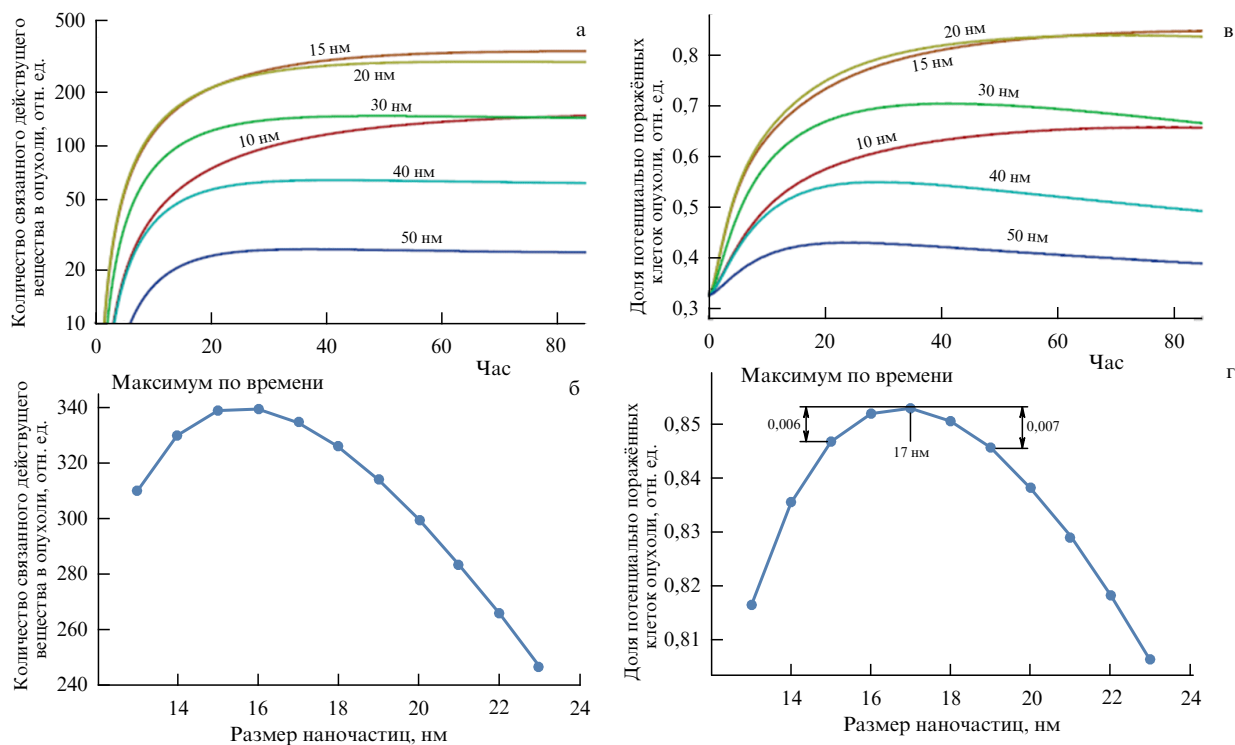


Рис. 17. Динамика связанного сенсбилизирующего вещества (а, б) и доли потенциально поражённых клеток опухоли (в, г) при введении специфичного наносенсибилизатора различного радиуса при равномерном спектре пор аномальных капилляров в диапазоне 1 – 100 нм. На рисунках а, б по оси ординат за единицу взята концентрация препарата в крови в момент введения.

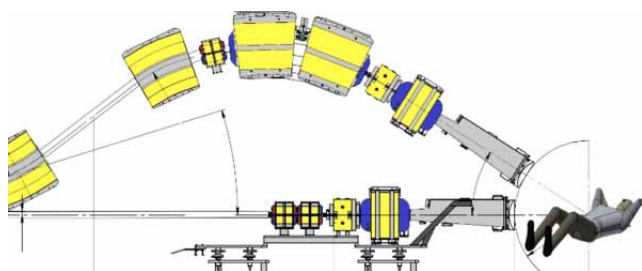


Рис. 18. Схема дополнительного вывода пучка под углом к пациенту.

тельные ракурсы значительно снизят дозовую нагрузку на здоровые ткани и расширят область применения КПТ "Прометеус". Предполагается, что дополнительный канал будет обладать аналогичной основной системе фокусирующих линз, магнитов быстрой развёртки пучка по горизонтали и вертикали, а также системой контроля интенсивности и координаты пучка. Это обеспечит последовательное облучение мишеней внутри одной фракции под разными углами без затрат времени на поворот системы транспортировки пучка. В отличие от поворотной системы гантри, фиксированные каналы доставки пучка просты в эксплуатации, так как не требуют ежедневной проверки точности поворота, не изнашиваются со временем и не нуждаются в больших помещениях для установки. Важно отметить, что дополнительный канал выпуска прост в эксплуатации, не приведёт к значительному удорожанию комплекса и значимому увеличению габаритов комплекса.

Верификация пациентов в положении лёжа также выдвигает задачу разработки системы позиционирования пациента с использованием двух ортогональных рентгеновских пучков с последующей возможностью тиражирования данной технологии в другие центры лучевой терапии. Новая система верификации положения объекта на основе рентгеновского источника высокой мощности и детектирующего экрана, закреплённых на роботизированном манипуляторе, дополнит КПТ "Прометеус" (рис. 19). Высокая мощность рентгеновского источника обеспечит получение высококачественных изображений

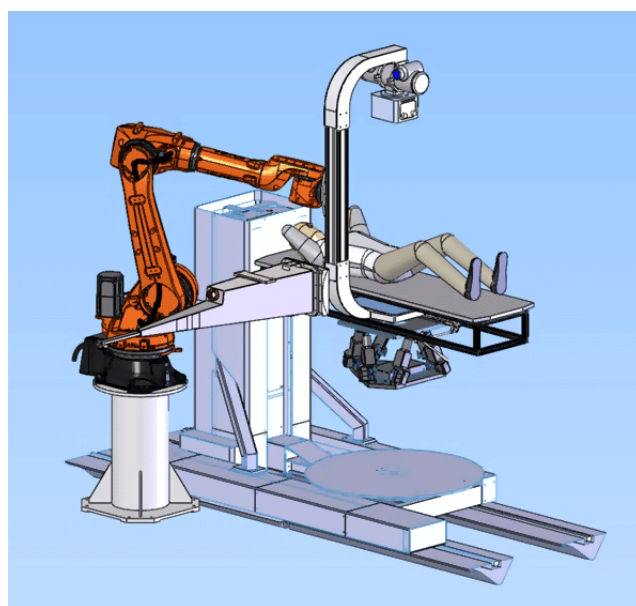


Рис. 19. Схема системы верификации положения объекта на основе рентгеновского источника высокой мощности и детектирующего экрана, закреплённых на роботизированном манипуляторе.

геновских пучков с последующей возможностью тиражирования данной технологии в другие центры лучевой терапии. Новая система верификации положения объекта на основе рентгеновского источника высокой мощности и детектирующего экрана, закреплённых на роботизированном манипуляторе, дополнит КПТ "Прометеус" (рис. 19). Высокая мощность рентгеновского источника обеспечит получение высококачественных изображений

крупных объектов. Данная технология позволит создать высокоточную систему контроля положения объекта в пространстве. Важной особенностью такой конструкции будет универсальность её использования для пациента как в положении лёжа, так и в положении сидя.

5. Заключение

В обзоре анализируются результаты решения новых фундаментальных задач и крупных прикладных разработок в области применения ядерно-физических методов для создания новых технологий диагностики и протонной терапии социально значимых заболеваний с использованием протонного синхротрона ФИАН и разработанного на его основе комплекса протонной терапии "Прометеус". Представлены результаты разработки новых бинарных ядерно-физических методов с использованием перспективных наночастиц и систем на их основе в качестве сенсibilizаторов терапии, нацеленных на создание адресных методов терапии. Введение нерадиоактивных наночастиц для получения радиоактивности *in situ* при активации извне с использованием различных внешних источников является одним из новейших направлений в лечении злокачественных образований, что можно рассматривать как *in situ*-производство "нанорадиофармпрепаратов". Показаны перспективы развития протонной радиотерапии (визуализации) с использованием максимальной энергии протонов. Разрабатываемые технологии протонной терапии сканирующим пучком с учётом движения опухоли расширяют список локализации опухолей в труднодоступных местах (лёгкие, грудь и др.). Усовершенствование и модернизация КППТ "Прометеус" предусматривают возможность модернизации комплекса и внедрения разработанных технологий протонной терапии.

Благодарности. Авторы выражают глубокую благодарность Балакину Владимиру Егоровичу за концептуальную основу, которую он заложил в направлении развития ядерно-физических методов и технологий протонной терапии. Авторы выражают благодарность и признательность всем коллегам и соисполнителям проекта "Разработка новых технологий диагностики и лучевой терапии социально значимых заболеваний протонными и ионными пучками с использованием бинарных ядерно-физических методов", реализуемого в ФИАН совместно с НМИЦ радиологии Минздрава России и НИЯУ МИФИ в рамках Федеральной научно-технической программы развития синхротронных и нейтронных исследований на 2019–2027 гг. при поддержке Минобрнауки РФ, в том числе сотрудникам НИЯУ МИФИ А.В. Кабашину, А.А. Попову; сотрудникам ИБХ РАН С.М. Дееву, П.А. Котельниковой; сотруднику ИТЭБ РАН А.Л. Попову; сотрудникам ФТЦ ФИАН А.И. Бажану, А.Е. Шемякову, М.А. Белихину; сотрудникам МРНЦ им. А.Ф. Цыба С.Н. Корякину, М.В. Филимоновой, а также сотрудникам АО "Протом" за предоставленные материалы, используемые в рукописи, и Д.С. Петруне за неоценимую помощь в подготовке рукописи. Работа была поддержана грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2021-1347.

Список литературы

1. Клёнов Г И, Хорошков В С *УФН* **186** 891 (2016); Klenov G I, Khoroshkov V S *Phys. Usp.* **59** 807 (2016)
2. Durante M, Galès S (Convener), in *Nuclear Physics for Medicine* (Eds F Azaiez et al.) (European Science Foundation, Nuclear Physics European Collaboration Committee — NuPECC, 2014) p. 11
3. Красавин Е А *УФН* **186** 435 (2016); Krasavin E A *Phys. Usp.* **59** 411 (2016)
4. Paganetti H *Proton Beam Therapy* (Bristol: IOP Publ., 2017)
5. Черняев А П, Лыкова Е В *Письма в ЭЧАЯ* **20** 753 (2023); Chernyaev A P, Lykova E V *Phys. Part. Nucl. Lett.* **20** 729 (2023)
6. Thun M J et al. *Carcinogenesis* **31** 100 (2010)
7. World Health Organization, <https://www.who.int/health-topics/cancer>
8. Каприн А Д, Старинский В В, Шахзадова А О (Ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2022 г.* (М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России, 2023)
9. Bragg W H, Kleeman R *Phil. Mag.* **8** 726 (1904)
10. "Proton and Photon Consortium Registry (PPCR): A Multi Center Registry of Pediatric Patients Treated With Radiation Therapy", NCT01696721, <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01696721>
11. Durante M, Orecchia R, Loeffler J S *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **14** 483 (2017)
12. Loeffler J S, Durante M *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **10** 411 (2013)
13. Durante M, Loeffler J S *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **7** 37 (2010)
14. The Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG), <https://ptcog.site>
15. Черняев А П и др. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* **64** (2) 11 (2019) https://doi.org/10.12737/article_5-ca5a0173e4963.18268254
16. Иванов Е М и др. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* **67** (3) 41 (2022) <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2022-67-3-41-46>
17. Dzhelpev V P et al. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **20** 268 (1973)
18. Джелпепов В П, Комаров В И, Савченко О В *Медицинская радиология* **14** (4) 54 (1969)
19. Гранов А М и др. *Медицинская физика* (2) 10 (2016)
20. Balakin V E et al., in *26th Russian Particle Accelerator Conf., RUPAC'18, Protvino, Russia, 1–5 October 2018* (Protvino: JA-CoW, 2018) p. 135
21. Пряничников А А, Сокунов В В, Шемяков А Е *Письма в ЭЧАЯ* **15** 993 (2018); Pryanichnikov A A, Sokunov V V, Shemyakov A E *Phys. Part. Nucl. Lett.* **15** 981 (2018)
22. Ульяненко С Е и др. *Исследования и практика в медицине* **4** (S1) 107 (2017)
23. Смык Д И и др. *Опухоли головы и шеи* **12** (4) 39 (2022) <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2022-12-4-39-47>
24. Gordon K et al. *Radiation Oncology* **16** 238 (2021) <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01961-9>
25. Gulidov I et al. *JBUON* **26** 970 (2021)
26. Gordon K et al. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* **26** (2) 203 (2021)
27. Медицинский центр имени Березина Сергея (МИБС), Центр протонной терапии, <https://protherapy.ru/>
28. Шулепова Л И и др. *Медицинская физика* (3) 43 (2019)
29. Стрекопытов В "Целебная мощь ускорителя. Создан метод мгновенного излечения от рака", РИА Новости, 30.11.2022, <https://ria.ru/20221130/ultraflash-1835099370.html>
30. Balakin V E et al., in *The 2nd Intern. Symp. on Physics, Engineering and Technologies for Biomedicine* (KNE Energy & Physics, 2018) p. 45, <https://doi.org/10.18502/ken.v3i2.1790>
31. Volz L et al. *Front. Oncol.* **12** 930850 (2022)
32. Buchner T et al., in *8th IEEE RAS/EMBS Intern. Conf. for Biomedical Robotics and Biomechanics, BioRob, 29 November–01 December 2020, New York, NY, USA* (Piscataway, NJ: IEEE, 2020) p. 981, <https://doi.org/10.1109/BioRob49111.2020.9224389>
33. Hegarty S et al. *Front. Oncol.* **12** 821887 (2022)
34. Rahim S et al. *Front. Oncol.* **10** 213 (2020)
35. Yan S et al. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **95** 224 (2016)
36. Schreuder A N et al. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **24** e14099 (2023)
37. Лебедева Ж С, Шуракова Ю Б *Научно-технические ведомости СПбГПУ. Физико-математические науки* (4(182) Ч. 1) 66 (2013)

38. Kubiak T *Br. J. Radiol.* **89** 20150275 (2016)
39. Trnková P et al. *Phys. Medica Eur. J. Med. Phys.* **54** 121 (2018)
40. Bertholet J et al. *Phys. Med. Biol.* **64** 15TR01 (2019)
41. Han Y *Radiat. Oncol. J.* **37** (4) 232 (2019)
42. Wang N et al. *Radiat. Oncol.* **8** 73 (2013)
43. Li Y R, Kirk M, Lin L *Int. J. Part. Therapy* **3** 320 (2016)
44. Dolde K et al. *Phys. Med. Biol.* **64** 085011 (2019)
45. Mizuhata M et al. *Cancers* **10** (2) 58 (2018)
46. Bert C, Rietzel E *Radiat. Oncol.* **2** 24 (2007)
47. Bert C, Herfarth K *Radiat. Oncol. J.* **12** 170 (2017)
48. Eley J G et al. *Phys. Med. Biol.* **59** 3431 (2014)
49. Bert C et al. *Technol. Cancer Res. Treat.* **13** 6 485 (2014)
50. Shimizu S et al. *PLoS ONE* **9** e100425 (2014)
51. "Spearheading global fight against cancer with proton therapy", Hokkaido Univ., <https://www.global.hokudai.ac.jp/blog/tgi02-spearheading-global-fight-against-cancer-with-proton-therapy>
52. Kohli K et al. *BioMed. Eng. OnLine* **13** 144 (2014) <https://doi.org/10.1186/1475-925X-13-144>
53. Белихин М А и др. *Краткие сообщения по физике ФИАН* (5) 22 (2022); Belikhin M A et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **49** 132 (2022)
54. Schneider U, Pedroni E *Med. Phys.* **22** 353 (1995)
55. Penfold S N et al. *Med. Phys.* **36** 4511 (2009)
56. Hanson K M et al. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **25** 657 (1978)
57. Hanson K M *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **26** 1635 (1979)
58. Hanson K M et al. *Phys. Med. Biol.* **26** 965 (1981)
59. Hanson K M et al. *Phys. Med. Biol.* **27** 25 (1982)
60. Miller C et al. *J. Radiat. Oncol.* **8** 97 (2019)
61. Пряничников А А, Черняев А П, Хорошков В С *Введение в физику и технику протонной терапии* (М.: Физический факультет МГУ, 2019)
62. Esposito M et al. *Phys. Medica Eur. J. Med. Phys.* **55** 149 (2018)
63. DeJongh E A et al. *Med. Phys.* **48** 1356 (2021)
64. Amaldi U et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A* **629** 337 (2011)
65. Bashkirov V A et al. *Med. Phys.* **43** 664 (2016)
66. Shemyakov A E et al. *Phys. Medica Eur. J. Med. Phys.* **94** S119 (2022)
67. Pryanichnikov A et al. *Phys. Medica Eur. J. Med. Phys.* **94** S113 (2022)
68. Завестовская И Н и др. *Краткие сообщения по физике ФИАН* (5) 41 (2022); Zavestovskaya I N et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **49** 145 (2022)
69. Пряничников А А и др. *Вестн. Моск. ун-та Сер. 3 Физика. Астрономия* (4) 59 (2022); Pryanichnikov A A et al. *Moscow Univ. Phys. Bull.* **77** 657 (2022)
70. Schultze V et al. *IEEE Access* **9** 25946 (2021)
71. Schulte R et al. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **51** 866 (2004)
72. Балакин В Е и др. *Биофизика* **61** 808 (2016); Balakin V E et al. *Biophysics* **61** 682 (2016)
73. Балакин В Е и др. *Докл. РАН. Науки о жизни* **494** 458 (2020); Balakin V E et al. *Dokl. Biochem. Biophys.* **494** 231 (2020)
74. Шейно И Н и др. *Бюлл. сибирской медицины* **16** (3) 192 (2017)
75. Kulakov V N et al. *Pharm. Chem. J.* **50** 388 (2016)
76. Бушманов А Ю и др. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* **64** (3) 11 (2019)
77. Seiwert T Y, Salama J K, Vokes E E *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **4** 86 (2007)
78. Connell P P, Hellman S *Cancer Res.* **69** (2) 383 (2009)
79. Sauerwein W, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y (Eds) *Neutron Capture Therapy. Principles and Applications* (Heidelberg: Springer, 2012)
80. Zavestovskaya I N et al. *Int. J. Mol. Sci.* **24** 17088 (2023)
81. Bergs J W J et al. *Biochim. Biophys. Acta BBA Rev. Cancer* **1856** 130 (2015)
82. Roy I et al. *ACS Nano* **16** 5036 (2022)
83. Ricketts K et al. *Br. J. Radiol.* **91** 20180325 (2018)
84. Ruggiero A G, in *Contribution to Conf. on Prospects for Heavy Ion Inertial Fusion, Aghia Pelaghia, Crete, Greece, September 26–October 1, 1992*, pp. 1–19
85. Becker H W, Rolfs C, Trautvetter H P Z. *Phys. A* **327** 341 (1987)
86. Segel R E, Hanna S S, Allas R G *Phys. Rev.* **139** B818 (1965)
87. Yoon D-K, Jung J-Y, Suh T S *Appl. Phys. Lett.* **105** 223507 (2014)
88. Jung J-Y et al. *AIP Advances* **6** 095119 (2016)
89. Jung J-Y et al. *Oncotarget* **8** 39774 (2017)
90. Petringa G et al. *JINST* **12** C03059 (2017)
91. Cirrone G A P et al. *Sci. Rep.* **8** 1141 (2018)
92. Bláha P et al. *Front. Oncol.* **11** 682647 (2021)
93. Cammarata F P et al. *Commun. Biol.* **6** 388 (2023)
94. Mazzone A et al. *Eur. Phys. J. Plus* **134** 361 (2019)
95. Shtam T et al. *Sci. Rep.* **13** 1341 (2023)
96. Manandhar M et al. *Med. Phys.* **49** 6098 (2022)
97. Koldaeva E Yu et al., in *New Challenges in Neutron Capture Therapy 2010. Proc. of the 14th Intern. Congress on Neutron Capture Therapy, Buenos Aires, 2010*, p. 144
98. Lebedev D et al. *RAD Conf. Proc.* **4** 60 (2020) <https://doi.org/10.21175/RadProc.2020.12>
99. Завестовская И Н и др. *Краткие сообщения по физике ФИАН* (7) 22 (2023); Zavestovskaya I N et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **50** 279 (2023)
100. Багуля А В и др. *Краткие сообщения по физике ФИАН* (4) 27 (2023); Bagulya A V et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **50** 138 (2023)
101. Zavestovskaya I N et al. *Nanomaterials* **13** 2167 (2023)
102. Maximova K et al. *Nanotechnology* **26** 065601 (2015)
103. Afanasiev Y V et al. *Appl. Phys. A* **64** 561 (1997)
104. Kabashin A et al. *Sci. Rep.* **6** 4732 (2016)
105. Kharin A Yu et al. *Adv. Opt. Mater.* **7** 1801728 (2019)
106. Oleshchenko V A et al. *Appl. Surf. Sci.* **516** 145661 (2020)
107. Завестовская И Н *Квантовая электроника*. **40** 942 (2010); Zavestovskaya I N *Quantum Electron.* **40** 942 (2010)
108. Kabashin A V et al. *ACS Nano* **13** 9841 (2019)
109. Popova-Kuznetsova E et al. *Nanomaterials* **10** (1) 69 (2020)
110. Petriev V M et al. *Sci. Rep.* **9** 2017 (2019)
111. Беляев Я Б и др. *Краткие сообщения по физике ФИАН* (6) 55 (2022); Belyaev I B et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **49** 185 (2022)
112. Zelepukin I V et al. *J. Control. Release* **349** 475 (2022)
113. Pastukhov A I et al. *Sci. Rep.* **12** 9129 (2022)
114. Тихоновский Г В и др. *Краткие сообщения по физике ФИАН* (6) 47 (2022); Tikhonowski G V et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **49** 180 (2022)
115. Chithrani D B et al. *Radiat. Res.* **173** 719 (2010)
116. Lechtman E et al. *Phys. Med. Biol.* **58** 3075 (2013)
117. Taupin F et al. *Phys. Med. Biol.* **60** 4449 (2015)
118. Bonvalot S et al. *Clinic. Cancer Res.* **23** 908 (2017)
119. Hainfeld J F et al. *Phys. Med. Biol.* **49** N309 (2004)
120. Libutti S K et al. *Clinic. Cancer Res.* **16** 6139 (2010)
121. Lux F et al. *Br. J. Radiol.* **92** 1093 20180365 (2019)
122. Kim J-K et al. *Nanotechnology* **21** 425102 (2010)
123. Kim J-K et al. *Phys. Med. Biol.* **57** 8309 (2012)
124. Polf J C et al. *Appl. Phys. Lett.* **98** 193702 (2011)
125. Li S et al. *Nanotechnology* **27** 455101 (2016)
126. Bailly A et al. *Sci. Rep.* **9** 12890 (2019)
127. Popov A A et al. *Sci. Rep.* **9** 1194 (2019)
128. Bulmahn J C et al. *Nanomaterials* **10** 1463 (2020)
129. Holade Y et al. *Catal. Sci. Eng.* **10** 7955 (2020)
130. Al-Kattan A et al. *Nanomaterials* **11** 592 (2021)
131. Shipunova V O et al. *ACS Appl. Mater. Interfac.* **10** 17437 (2018)
132. Aghayeva U F et al. *ACS Nano* **7** 950 (2013)
133. Филимонова М В и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* **176** (11) 647 (2023)
134. Филимонова М В и др. *Докл. РАН. Науки о жизни*, принята к публикации 29.02.2024
135. Zelepukin I V et al. *J. Control. Release* **349** 475 (2022)
136. Савинов М С и др. *Квантовая электроника*. **53** 575 (2023); Пер. на англ. яз.: Savinov M S et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **50** S1265 (2023)
137. Скрибичская А В и др. *Квантовая электроника*. **53** 580 (2023); Пер. на англ. яз.: Skribitskaya A V et al. *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **50** S1272 (2023) <https://doi.org/10.3103/S1068335623220153>
138. Souris K et al. *Med. Phys.* **46** 4676 (2019)
139. Pryanichnikov A A et al. *Письма в ЭЧАЯ* **17** 707 (2020); *Phys. Part. Nucl. Lett.* **17** 629 (2020)
140. Gaddy M R et al. *Phys. Med. Biol.* **63** 015036 (2018)
141. Кузнецов М Б, Колобов А В *Краткие сообщения по физике ФИАН* (6) 37 (2022); Kuznetsov M B, Kolobov A V *Bull. Lebedev Phys. Inst.* **49** 174 (2022)
142. Unkelbach J, Paganetti H *Seminars Radiat. Oncol.* **28** (2) 88 (2018)
143. Badri H et al. *J. Math. Biol.* **72** 1301 (2016)

144. Коваленко С Ю, Юсубалиева Г М *Компьютерные исследования и моделирование* **10** (1) 113 (2018)
145. Bertuzzi A et al. *J. Math. Biol.* **66** 311 (2013)
146. Powathil G G et al. *PLoS Comput. Biol.* **9** e1003120 (2013)
147. Jalalimanesh A et al. *J. Exp. Theor. Artificial Intelligence* **29** 1071 (2017)
148. Moreau M R et al. *Int. J. Microbiol.* **29** 2021 8868151 (2021)
149. Kuznetsov M, Kolobov A *Mathematics* **8** 1204 (2020)
150. Liu Y et al. *Theranostics* **8** 1824 (2018)
151. Wälzlein C et al. *Phys. Med. Biol.* **59** 1441 (2014)
152. Gao J et al. *Int. J. Cancer Ther. Oncol.* **2** 359 (2014)
153. Kwon J et al. *Int. J. Med. Phys. Clin. Eng. Radiat. Oncol.* **4** 49 (2015)
154. Lin Y et al. *Phys. Med. Biol.* **59** 7675 (2014)
155. Lin Y et al. *Phys. Med. Biol.* **60** 4149 (2015)
156. Azarkin M, Kirakosyan M, Ryabov V *Int. J. Mol. Sci.* **24** 13400 (2023)
157. Ahmad R et al. *Phys. Med. Biol.* **61** 4537 (2016)
158. Cho J et al. *Phys. Med. Biol.* **61** 6 2562 (2016)
159. Verkhovtsev A V et al. *J. Phys. Chem.* **119** 11000-13 (2015)
160. Tran H N et al. *Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. B* **373** 126 (2016)
161. McMahon S J *Phys. Med. Biol.* **64** 01TR01 (2019)
162. Withers H R *Adv. Radiat. Biol.* **5** 241 (1975)
163. Hufnagl A et al. *DNA Repair* **27** 28 (2015)
164. Alexander P *Trans. New York Acad. Sci.* **24** 966 (1962)
165. Welter M, Rieger H *PLoS ONE* **8** e70395 (2013) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070395>
166. Wu M et al. *J. Theor. Biol.* **355** 194 (2014)
167. Stamatelos S K et al. *Microvascular Res.* **91** 8 (2014)
168. Herring N, Paterson D J *Levick's Introduction to Cardiovascular Physiology* (Boca Raton, FL: CRC Press, 2018)
169. Jain R K, Tong R T, Munn L L *Cancer Res.* **67** 2729 (2007)
170. Kuznetsov M B, Kolobov A V *Int. J. Mol. Sci.* **24** 11806 (2023)
171. Cabral H et al. *Nat. Nanotechnol.* **6** 815 (2011)
172. Kuznetsov M, Kolobov A *Russ. J. Numer. Analysis and Math. Modelling* **38** (5) 303 (2023)

Current status and development of nuclear physics methods of proton therapy at the Lebedev Physical Institute

I.N. Zavestovskaya^(a), A.V. Kolobov^(b), V.A. Ryabov^(c)

Lebedev Physical Institute, Russian Academy of Sciences, Leninskii prosp. 53, 119991 Moscow, Russian Federation

E-mail: ^(a) zavest@sci.lebedev.ru, ^(b) kolobov@lpi.ru, ^(c) ryabov@lebedev.ru

The review is devoted to the development of promising new technologies for diagnostics and radiotherapy in oncology using the Prometheus proton therapy complex based on the Lebedev Physical Institute proton synchrotron. The technologies of proton radiography and tomography, proton therapy with a scanning 'pencil' beam taking into account the intrafractional movement of a tumor, are presented. The results of research in the field of developing new binary technologies for sensitization of proton therapy using targeted nanoparticles are undergoing evaluation at the Russian proton therapy complex at the A Tsyb Medical Radiological Research Center — a branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, which ensures the implementation of developed technologies in medical practice. Optimization of the modes is achieved with the support of mathematical modeling of nuclear reactions and sensitization reactions in proton therapy. A project for upgrading the Prometheus proton therapy complex for irradiating tumors of various localizations is presented.

Keywords: proton therapy, nuclear physics methods, intrafractional tumor movement, proton radiography, radiosensitizers, nanoparticles, tumor therapy

PACS numbers: 87.10.xj, **87.55.** – x, **87.56.** – v

Bibliography — 172 references

Received 4 March 2024, revised 28 March 2024

Uspekhi Fizicheskikh Nauk **194** (9) 917–940 (2024)

Physics – Uspekhi **67** (9) (2024)

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNr.2024.04.039676>

DOI: <https://doi.org/10.3367/UFNe.2024.04.039676>